

**Untersuchungen zum Volumen des Bulbus olfactorius bei  
Erkrankungen der Riechsystems mittels 3 Tesla-  
Magnetresonanztomografie**

DISSERTATION

zur Erlangung des akademischen Grades  
doctor medicinae  
(Dr. med.)

**vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät  
der Friedrich-Schiller-Universität Jena**

von Maria Dürrschmidt-Keim  
geboren am 10.12.1988 in Rodewisch

Gutachter 1: PD Dr. med. habil. Thomas Bitter, Jena  
Gutachter 2: Prof. Dr. med. Claus Wittekindt, Gießen  
Gutachter 3: Prof. Dr. med. Antje Welge-Lüssen, Basel (Schweiz)  
Tag der öffentlichen Verteidigung: 02.10.2018

## Abkürzungsverzeichnis

<b>CT</b>	Computertomografie
<b>CISS-Sequenz</b>	Constructive Interference in Steady State Sequenz
<b>inkl.</b>	inklusive
<b>m</b>	männlich
<b>MMST</b>	Mini Mental Status Test
<b>MRT</b>	Magnetresonanztomografie
<b>OB</b>	Bulbus olfactorius
<b>ORN</b>	Olfaktorische Rezeptorneuronen
<b>SNR</b>	Signal-Rausch-Verhältnis
<b>Stabw</b>	Standardabweichung
<b>w</b>	weiblich

# Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	iii
1 Zusammenfassung.....	1
2 Einleitung .....	3
2.1 Das olfaktorische System .....	4
2.1.1 Anatomie und Physiologie des Riechens.....	4
2.1.2 Neuronale Verarbeitung.....	5
2.1.3 Bulbus olfactorius.....	6
2.1.4 Bulbusvolumetrie .....	7
2.2 Riechstörungen .....	8
2.2.1 Epidemiologie von Riechstörungen.....	8
2.2.2 Ätiologie von Riechstörungen .....	9
2.2.3 Quantitative und qualitative Einteilung von Riechstörungen .....	11
2.3 Grundlagen der Magnetresonanztomografie .....	12
3 Ziele der vorliegenden Arbeit .....	15
4 Methodik.....	16
4.1 Patienten- und Probandenkollektiv .....	16
4.2 Sniffin' Sticks Test .....	17
4.2.1 Schwellentest.....	17
4.2.2 Diskriminationstest.....	18
4.2.3 Identifikationstest .....	18
4.2.4 SDI-Wert .....	18
4.3 Mini Mental Status Test .....	19
4.4 MRT-Datensätze.....	19
4.5 Bulbusvolumetrie .....	20
4.6 Statistische Auswertung .....	22
5 Ergebnisse .....	23

5.1	Patienten- und Probandenkollektiv .....	23
5.1.1	Anamneseergebnisse .....	23
5.2	Sniffin' Sticks Tests .....	24
5.3	Mini Mental Status Test .....	24
5.4	MRT-Datensätze .....	25
5.5	Bulbusvolumina .....	25
5.5.1	Ergebnisse in den jeweiligen Gruppen.....	25
5.5.2	Geschlechterspezifische Ergebnisse .....	27
5.5.3	Altersabhängige Ergebnisse .....	28
5.5.4	Ergebnisse gematcht nach Alter und Geschlecht .....	30
6	Diskussion.....	31
6.1	Untersuchungen zum Volumen des Bulbus olfactorius bei Normosmikern .	31
6.1.1	Einflussfaktor Geschlecht.....	33
6.1.2	Einflussfaktor Alter .....	33
6.2	Untersuchungen zum Volumen des OB bei Hyp- und Anosmikern .....	34
6.3	Einfluss des Matchings auf die Ergebnisse .....	36
6.4	Schwierigkeiten und Grenzen der Studie .....	37
6.5	Schlussfolgerungen .....	37
7	Anhang.....	38
7.1	Literaturverzeichnis .....	38
7.2	Abbildungs- und Tabellenverzeichnis .....	44
7.3	Patientencharakteristika .....	46
7.3.1	Übersicht über die eingeschlossenen Anosmiker .....	46
7.3.2	Übersicht über die eingeschlossenen Hyposmiker .....	47
7.3.3	Übersicht über die eingeschlossenen Normosmiker .....	48
7.4	Lebenslauf .....	51
7.5	Danksagung .....	52
7.6	Ehrenwörtliche Erklärung .....	53

# 1 Zusammenfassung

Hintergrund: In der vorliegenden Studie sollte untersucht werden, inwieweit das Volumen des Bulbus olfactorius (OB) und die Riechleistung korreliert. Hierzu sollten einerseits vorhandene 3 Tesla-MRT-Datensätze der HNO-Universitätsklinik Jena ausgewertet werden. Weiterhin sollte die Messung zusätzlicher Datensätze zur Erweiterung der Datenbasis erfolgen.

Methodik: Im Zeitraum von 2009 bis 2012 wurden Datensätze von 158 Personen im Alter zwischen 18 und 76 Jahren auf einem Magnetresonanztomographen Siemens Magnetom Trio (Erlangen) akquiriert. Das Riechvermögen wurde mittels Sniffin' Sticks unter Ermittlung des SDI-Scores bestimmt. 108 Personen konnten als Normosmiker, 22 als Anosmiker und 28 als Hyposmiker identifiziert werden. Durch die Segmentation des Bulbus olfactorius mit dem Computerprogramm Amira 5.2.2 konnten dann die Bulbusvolumina mittels manueller Segmentation bestimmt werden.

Ergebnisse: Mit  $120 \pm 32 \text{ mm}^3$  OB-Gesamtvolumen erreichten die Normalpersonen im Mittel die höchsten Werte, gefolgt von den Hyposmikern mit  $114 \pm 39 \text{ mm}^3$  und den Anosmikern mit  $97 \pm 28 \text{ mm}^3$ . Damit lag das OB-Volumen der Normosmiker signifikant über dem der Anosmiker. Betrachtete man die Ergebnisse der Normosmiker geschlechterspezifisch, wiesen die männlichen Teilnehmer signifikant höhere Volumina auf als die weiblichen. Zusätzlich korrelierte in der Kontrollgruppe ein hohes Alter mit niedrigeren durchschnittlichen OB-Volumina. Hier zeigte sich bei den über 55jährigen Normosmikern eine deutliche Volumenabnahme des OB. Es ließ sich jedoch insgesamt kein signifikanter Einfluss des Alters auf das OB-Gesamtvolumen nachweisen.

Diskussion: Zusammenfassend konnte in dieser Studie bestätigt werden, dass das OB-Volumen abhängig von der Riechleistung und dem Geschlecht ist. Zwischen Norm- und Hyposmikern sowie Hyp- und Anosmikern ließen sich jedoch keine signifikanten Volumenunterschiede herausstellen. Auch bezüglich des Alters konnte kein signifikanter Einfluss nachgewiesen werden. Weiterhin wurden bei in dieser Studie eingeschlossenen Normosmikern kleinere OB-Gesamtvolumina ermittelt, als es in bisherigen Untersuchungen der Fall war. Zur Festlegung von alters- und geschlechtsspezifischen Normwerten des OB-Volumens wären Metaanalysen zur Erhöhung der Datenbasis erforderlich. Während viele Studien zur Bulbusvolumetrie MRT-Datensätze bei 1,5 Tesla Magnetfeldstärke akquiriert haben, wurden in der vorliegenden Arbeit die Datensätze bei einer Magnetfeldstärke von 3 Tesla gewonnen.

Ob eine höhere Magnetfeldstärke für die MRT-Bulbusvolumetrie vorteilhaft ist, muss in zukünftigen vergleichenden Studien untersucht werden.

## 2 Einleitung

Das Riechen ist eine wichtige Sinneswahrnehmung und wird oft unterschätzt. Gemeinhin gelten Sehen, Hören und Tasten als bedeutender und insbesondere in Bezug auf Seh- und Hörminderungen liegen zahlreiche Therapieoptionen zur Besserung der jeweiligen Einschränkungen vor. Doch auch Defizite in der Riechleistung führen zu einem erheblichen Verlust von Lebensqualität (Hummel und Nordin 2005, Lange et al. 2013). Der Riechsinn hilft, Gefahren zu erkennen und ist neben dem Schmecken ein entscheidender Bestandteil der Identifizierung von Nahrung. Menschen mit Riechstörungen verlieren den Appetit und die Lust am Essen oder greifen zu besonders süßen oder salzigen Nahrungsmitteln. Mangel- oder Fehlernährungen können die Folge sein (Mattes et al. 1990). So wird unter anderem auch die mit zunehmendem Alter nachlassende Riechleistung für den Appetitverlust und die oft damit einhergehende Anorexie bei älteren Menschen verantwortlich gemacht (Stevens und Lawless 1981). Viele Patienten mit Hyp- oder Anosmien berichten zudem von der ständigen Angst, verdorbenes Essen zu sich zu nehmen oder andere Gefahrensituationen wie Rauch- oder Gasexposition nicht zu erkennen (Santos et al. 2004). Auch im Umgang mit anderen Menschen fühlen sich Patienten mit Riechstörungen häufig eingeschränkt. Zum Beispiel die Angst, den eigenen Körpergeruch nicht wahrnehmen zu können, führt zu Unsicherheiten oder sogar sozialem Rückzug (Temmel et al. 2002). Blomqvist et al. veröffentlichten 2004 eine Studie, an der 72 Hyp- oder Anosmiker teilnahmen. 63% der Befragten gaben an, dass ihr Alltag durch die Riechstörung negativ beeinflusst werde, 34% berichteten von einer Einschränkung ihres Wohlbefindens, die Hälfte davon gab an, an einer Depression zu leiden (Blomqvist et al. 2004). Hinzukommt, dass Patienten in vielen Fällen auf Unverständnis in ihrer Umgebung stoßen, denn Erkrankungen des Riechsystems werden häufig nicht als Krankheit aufgefasst. Während bei sinunasalen Ursachen der Riechstörungen Therapieoptionen, wie etwa die Anwendung von Kortikosteroiden oder auch chirurgische Verfahren zur Verfügung stehen, gibt es bei nicht sinunasalen Ursachen bisher einige vielversprechende Therapieansätze wie zum Beispiel das Riechtraining, das unter anderem die Regenerationsfähigkeit der olfaktorischen Rezeptorneuronen nutzt (Hummel et al. 2009). Insbesondere bei neurodegenerativen Erkrankungen, deren Frühstadien häufig mit Riechstörungen einhergehen, sind die Therapiemöglichkeiten jedoch weiterhin begrenzt. Hierzu sind weitere Studien, insbesondere auch zu strukturellen Veränderungen im Gehirn, die mit Riechstörungen



einhergehen, notwendig, um Wege für weitere alternative Therapieansätze zu schaffen.

## **2.1 Das olfaktorische System**

### **2.1.1 Anatomie und Physiologie des Riechens**

Beim ruhigen Einatmen gelangen ca. 2% des Duftmoleküle enthaltenden Luftstroms auf orthonasalem Weg zum Riechepithel. Dieses kleidet die obere Nasenmuschel und die angrenzende Nasenscheidewand (Regio olfactoria) aus. Auch retronasal können Duftstoffe über den Nasenrachen beim Ausatmen oder Schlucken (gustatorisches Riechen) das Riechepithel erreichen. Da auf diese Weise Gerüche beim Essen und Trinken aufgenommen werden, wird dies vom Menschen allerdings häufig als Schmecken interpretiert.

Das Riechepithel ist mehrreihig aufgebaut und besteht neben Stütz- und Basalzellen aus bipolaren olfaktorischen Rezeptorneuronen (ORN), die sowohl einen Fortsatz in Richtung Nasenlumen (olfaktorische Zilien) als auch einen zentral gerichteten, axonalen Fortsatz tragen und somit das erste Neuron der Riechbahn darstellen. Die Basalzellen dienen als Stammzellen zur Regeneration der ORN, da deren Lebenszeit, anders als bei sonstigen neuronalen Zellen, die lebenslang bestehen bleiben, nur 30 bis 60 Tage beträgt (Farbman 1990). Im Durchschnitt verfügt ein Mensch über 12 bis 30 Millionen ORN, das Riechepithel hat beim Erwachsenen eine Ausdehnung von 200 bis 400 mm<sup>2</sup> (Trepel 2012).

Erreichen Duftstoffe das olfaktorische Epithel, werden die Moleküle von einer Schleimschicht, die die Riechschleimhaut bedeckt, aufgenommen, diffundieren zu den olfaktorischen Zilien und führen über die Bindung an den Duftrezeptor des Riechhärchens zur Erregung der ORN. Durch Aktivierung eines spezifischen olfaktorischen G-Proteins (Golf) kommt es zur Induktion der intrazellulären Signalkaskade und über das zyklische Adenosinmonophosphat (cAMP) als Second Messenger zur Öffnung von Kationenkanälen. Daraufhin strömt Calcium in die Zelle, welches eine Depolarisation der Membran und die Auslösung von Aktionspotentialen im Axon bewirkt (Frings 2001).

Jede ORN kann nur einen von den ca. 350 – 400 verschiedenen bekannten Geruchsrezeptoren exprimieren (Buck und Axel 1991). Hingegen kann ein Duftmolekül mit unterschiedlich starker Affinität an verschiedene Rezeptoren binden und so ein

spezifisches Aktivierungsmuster hervorrufen, das es dem Menschen möglich macht, etwa 10000 verschiedene Duftstoffe zu diskriminieren.

### 2.1.2 Neuronale Verarbeitung

Die Axone der ORN verlaufen gebündelt in der Fila olfactoria und bilden den Nervus olfactorius (I. Hirnnerv). Sie durchbrechen die Lamina cribrosa des Os ethmoidale und ziehen zum Bulbus olfactorius, siehe 2.1.3. Hier erfolgt die Umschaltung der Axone der ORN auf die Mitral- und Büschelzellen, deren Axone wiederum den Tractus olfactorius bilden und auf den olfaktorischen Cortex projizieren, der entwicklungsgeschichtlich zum dreischichtigen Allocortex (Paläocortex) gehört und sich aus den folgenden Strukturen zusammensetzt:

- der Nucleus olfactorius anterior
- der piriforme Cortex
- der entorhinale Cortex
- das Tuberculum olfactorium
- der Nucleus corticalis der Amygdala

Von dort ziehen Faserverbindungen zu weiteren Arealen:

- anteriore agranuläre Inselrinde
- orbitofrontaler Cortex
- Hippocampusformation
- Kerngebiete des diagonalen Bands (Broca)
- Thalamus
- Cerebellum
- Hirnstamm
- Hypothalamus
- ventrales Striatum

Während die zentrale Riechbahn also nicht primär über den Thalamus als Filterstation für Sinneseindrücke verläuft, erfolgt die Geruchswahrnehmung vor allem in der Inselrinde und dem orbitofrontalen Cortex. Außerdem eng verknüpft mit dem olfaktorischen Cortex sind die Amygdala und der Hippocampus als Zentren für Emotionen und Erinnerungen, was zu einer starken emotionalen Anreicherung von Geruchserinnerungen führt, sowie der Hypothalamus als Ausgangspunkt für autonome Begleitreaktionen (Powell et al. 1965, Savic et al. 2000).

### 2.1.3 Bulbus olfactorius

Wie unter 2.1.2 bereits beschrieben, fungiert der OB als erste Relais-Station in der Weiterleitung der olfaktorischen Informationen. Histologisch setzt er sich von außen nach innen aus den folgenden Schichten zusammen: Fasern der Nervi olfactorii, glomeruläre Schicht, äußere plexiforme Schicht, Mitralzellschicht, innere plexiforme Schicht, Körnerzellschicht sowie Fasern des Tractus olfactorius (Bhatnagar et al. 1987). Die Impulse der ORN werden in abgegrenzten Einheiten, den sogenannten Glomeruli, verschaltet. In jedem OB findet man mehr als 5500 Glomeruli (Maresh et al. 2008), wobei ein Glomerulum nach der „one receptor – one glomerulus rule“ jeweils nur Afferenzen von einem olfaktorischen Rezeptortyp erhalten kann (Adam und Mizrahi 2010). Die verschiedenen Geruchsqualitäten werden also topisch getrennt verarbeitet, wobei Glomeruli für ein Duftstoffmerkmal sich bilateral symmetrisch an einer festgelegten Stelle im OB befinden und somit ein spezifisches topografisches Reizmuster entsteht (Vassar et al. 1994). Neben der Weiterleitung der olfaktorischen Informationen an höhere kortikale Strukturen erfolgt im OB auch die erste Verarbeitung und Filterung. So konnte gezeigt werden, dass bei Mäusen rund 1000 Axone der ORN auf ein Glomerulum projizieren, wobei jedes Glomerulum in der Regel von 20 – 50 Mitral- und Büschelzellen innerviert wird. Dadurch entsteht eine hohe Konvergenz, die wohl die Grundlage der ausgeprägten Geruchsdiskriminierung bildet. Jedoch ist der genaue Vorgang noch nicht vollständig verstanden.

Jedes der Mitral- und Büschelzellen entsendet nur einen apikalen Dendriten zu einem Glomerulum und einige weitere Dendriten in die äußere plexiforme Schicht, wo sie Synapsen mit periglomerulären Zellen und Körnerzellen bilden, die durch ausgeprägte laterale Hemmmechanismen zur Signalverarbeitung beitragen (Zou et al. 2009, Imai 2014). In Tierversuchen konnte gezeigt werden, dass neue olfaktorische Erlebnisse zu Veränderungen im neuronalen Netzwerk des OB führen. Sie beeinflussen die Verarbeitung der olfaktorischen Informationen und obwohl ein Großteil der olfaktorischen Wahrnehmung in den höheren Zentren erfolgt, ist diese doch wesentlich von der Verarbeitung im OB abhängig (Mandairon und Linster 2009).

Zusätzlich ist der OB eines der wenigen Gehirnstrukturen, in denen auch noch im Erwachsenenalter eine Neurogenese stattfindet. Stammzellen, die in der subventrikulären Zone der lateralen Ventrikel gebildet werden, wandern entlang des rostralen Migrationsstroms (engl. rostral migratory stream) zum OB und entwickeln sich dort zu periglomerulären Zellen und Körnerzellen. Dies führt zu einer ständigen

Erneuerung der synaptischen Verbindungen und trägt so wohl wesentlich zur Plastizität des Riechens bei (Curtis et al. 2007).

#### **2.1.4 Bulbusvolumetrie**

Die Größe des OB ist abhängig von vielen Faktoren. So spielen das Alter und auch das Geschlecht eine entscheidende Rolle. Bhatnagar et al. untersuchten in einer anatomischen Studie acht Frauen im Alter zwischen 25 und 102 und konnten zeigen, dass durchschnittlich 520 Mitralzellen jährlich verloren gehen und sich das Bulbusvolumen, das im Alter von 25 Jahren noch 50,02 mm<sup>3</sup> beträgt, im 95. Lebensjahr auf 36,68 mm<sup>3</sup> reduziert hatte (Bhatnagar et al. 1987). Während Buschhüter et al. 2008 in einer Studie, die 58 Männer und 67 Frauen einschloss, herausfanden, dass Männer mit einem Bulbusvolumen von 70 mm<sup>3</sup> links und 69 mm<sup>3</sup> rechts ein höheres Volumen als Frauen (links 64 mm<sup>3</sup>, rechts 65 mm<sup>3</sup>) aufweisen, zeigte eine neuere Studie von Oliveria-Pinto et al. 2014, dass interessanterweise die Gesamtanzahl an Zellen im OB bei Frauen 16,2 Millionen beträgt (davon 6,9 Mio. Neuronen) während bei den männlichen Teilnehmern nur 9,2 Mio. Zellen (davon 3,5 Mio. Neuronen) gezählt worden (Oliveira-Pinto et al. 2014).

Weiterhin kann das OB-Volumen durch Riechtraining beeinflusst werden, wie Negoias et al. 2016 an 97 gesunden Probanden zeigen konnten, die zweimal täglich ein Riechtraining absolvierten. Nach einem Zeitraum von vier Monaten war das OB-Volumen signifikant angestiegen (Negoias et al. 2016).

Auch toxische Umwelteinflüsse, wie zum Beispiel Nikotinabusus, beeinflussen das Volumen des OB und führen zu dessen Reduktion noch bevor Einschränkungen der Riechfunktion nachweisbar sind (Schrieffer et al. 2013).

Zusätzlich konnte gezeigt werden, dass auch einige neurologische und psychiatrische Erkrankungen Einfluss auf das OB-Volumen nehmen. Während bei einer Untersuchung von Parkinsonpatienten, die häufig schon in einem frühen Stadium der Erkrankung Funktionseinschränkungen der Riechleistung aufweisen, keine verminderten Volumina der OB festgestellt worden (Mueller et al. 2005b), konnten Thomann et al. bei Testpersonen, die an Alzheimer erkrankt waren, eine deutliche Senkung der OB-Volumina nachweisen. Dies könnte zur Diagnosestellung der frühen Alzheimer Erkrankung beitragen (Thomann et al. 2009). Auch Schizophrenie scheint einen Einfluss auf die Riechleistung und das Volumen des OB zu haben. In einer Studie mit 27 Schizophreniepatienten und 22 Kontrollpersonen wiesen die erkrankten

Personen eine 23%ige Verringerung des OB-Volumens im Vergleich zur Kontrollgruppe auf (Turetsky et al. 2000).

Des Weiteren konnte in zahlreichen Studien gezeigt werden, dass Einschränkungen sowohl der qualitativen als auch der quantitativen Riechfunktion zur Abnahme des OB-Volumens führen. Unter anderem konnten Müller et al. 2005 zeigen, dass Patienten mit postinfektiösen oder posttraumatischen Riechstörungen eine signifikante Verminderung des OB-Volumens aufweisen (Mueller et al. 2005a). Andererseits stellt das OB-Volumen jedoch auch einen Prognosefaktor dar, inwieweit eine Erholung der Riechleistung nach postinfektiös oder posttraumatisch bedingten Einschränkungen der Riechfunktion zu erwarten ist. Wie Rombaux et al. 2012 zeigen konnten, war bei Patienten mit initial größeren OB-Volumina die Rate an Verbesserungen der Riechleistung nach 15 Monaten signifikant höher als bei Patienten mit geringen Volumina. Bei einem Gesamtvolumen des OB unter 40 mm<sup>3</sup> kam es bei keinem der eingeschlossenen Patienten zu einer Erholung der Riechfunktion (Rombaux et al. 2012).

## **2.2 Riechstörungen**

### **2.2.1 Epidemiologie von Riechstörungen**

Während in den USA laut epidemiologischen Daten des National Institute of Health jährlich 200000 Arztkonsultationen aufgrund von Riechstörungen erfolgen, gibt es für den deutschsprachigen Raum keine gesicherten Daten. Aufgrund einer im Jahr 2000 durchgeführten Umfrage an allen HNO-Kliniken im deutschsprachigen Raum, kann jedoch davon ausgegangen werden, dass Riechstörungen zu den häufigen Erkrankungen gehören und ca. 79000 Fälle jährlich behandelt werden. Sinunasale Erkrankungen stellen dabei mit 72% die häufigste Ursache dar, gefolgt von postviralen (11%), idiopathischen (6%), nach Schädelhirntraumata auftretenden (5%), iatrogenen (3%), toxischen (2%) und angeborenen Riechstörungen (1%) (Damm et al. 2004). Die Prävalenz von Riechstörungen liegt je nach Studie bei etwa 20% der Normalbevölkerung, rund 14% leiden an einer Hyposmie, während eine Anosmie bei ca. 6% auftritt (Bramerson et al. 2004). Außerdem steigt die Prävalenz mit zunehmendem Alter. Bei den 80 bis 97-jährigen konnten bei 62,5% Riechstörungen festgestellt werden. Weiterhin konnten Murphy et al. zeigen, dass Männer häufiger betroffen sind als Frauen (Murphy et al. 2002).

## 2.2.2 Ätiologie von Riechstörungen

### Sinunasale Riechstörungen

Sie stellen eine der häufigsten Ursache für Riechstörungen dar und können zusätzlich in entzündliche und nicht entzündliche Ursachen unterteilt werden. Chronisch-rezidivierende, eitrige Rhinosinusitiden, allergische oder hyperreflektorische Rhinitiden sind typische Beispiele für entzündliche Ursachen, während Septumdeviationen, posttraumatische Nasenveränderungen oder Tumoren zu den nicht entzündlichen Ursachen gezählt werden. Gemeinsamkeit all dieser Erkrankungen stellt die Einschränkung des Transports der Riechstoffe dar, die die Wahrnehmung der Duftstoffe beeinträchtigt oder unmöglich macht (AWMF, 2016).

### Postvirale Riechstörungen

Sie machen den größten Anteil unter den nicht sinunasalen Ursachen für Riechstörungen aus und treten für gewöhnlich in einem kurzen Zeitraum nach viralen Erkrankungen des oberen Respirationstraktes auf. Vor allem Rhino-, Corona-, Parainfluenza- und Epstein-Barr Viren wurden als Erreger entdeckt (Suzuki et al. 2007). Es wird angenommen, dass sie eine Schädigung der ORN hervorrufen, wobei aber auch zentrale Mechanismen nicht vollständig ausgeschlossen werden können (Welge-Lüssen und Wolfensberger 2006). Frauen, vor allem zwischen dem 40. und 80. Lebensjahr, sind häufiger betroffen als Männer. Außerdem steigt die Prävalenz in den Frühlings- und Sommermonaten (Sugiura et al. 1998). Obwohl bis auf das olfaktorische Training bisher keine wirkungsvolle Therapie existiert, kommt es bei zwei Drittel der Patienten innerhalb von zwei Jahren zu einer signifikanten Verbesserung der Riechleistung (Seiden 2004).

### Posttraumatische Riechstörungen

Typische Beispiele für Ursachen posttraumatischer Riechstörungen sind Schädelbasisfrakturen, bei denen es zum Abriss der Fila olfactoria kommt, sowie Kontusionen oder Einblutungen im Rahmen von Schädelhirntraumata mit Verletzung olfaktorischer Zentren. Aufgrund der schwerwiegenden Begleitverletzungen werden Riechstörungen häufig erst im Intervall erkannt, allerdings gibt es derzeit noch keine validierten Therapieansätze. Lediglich Behandlungsversuche mit systemischen Kortikosteroiden werden empfohlen. Die Remissionsrate beträgt so nur ca. 10% nach 12 Monaten (Reden et al. 2006).

### Iatrogene Riechstörungen

Diese werden neben Medikamenten, wie zum Beispiel Antibiotika, Interferone oder lokal applizierten Substanzen, auch durch Operationen im neurochirurgischen Bereich oder der Nase verursacht. Weiterhin führen Bestrahlungen von Tumoren im Kopf- oder Halsbereich zu Funktionseinschränkungen des Geruchssinnes, wobei der Grad der Einschränkung von der verabreichten Strahlendosis abhängt (Bramerson et al. 2013).

### Toxische Riechstörungen

Akute oder chronische Expositionen gegenüber toxische Substanzen wie Schwermetallen, Lacken, Stickstoffmonoxid, Schwefeldioxid oder Kohlenmonoxid führen zu zentralen oder peripheren Schädigungen der olfaktorischen Reizbahn. Zur Ursachenfindung ist hierbei eine Erhebung der Berufsanamnese wichtig, um eine eventuelle Exposition am Arbeitsplatz aufzudecken.

### Kongenitale Riechstörungen

Kongenitale Riechstörungen können isoliert oder im Rahmen eines Syndroms auftreten. Typisches Beispiel ist hier das Kallmann-Syndrom mit den Leitsymptomen Hypogonadismus und Hyp- oder Anosmie aufgrund von Gendefekten. Bei angeborenen Defiziten der Geruchsfunktion zeigt sich in der Magnetresonanztomografie eine Aplasie oder Hypoplasie des OB und des Tractus olfactorius (Yousem et al. 1996a).

### Riechstörungen als Symptom anderer Erkrankungen

Riechstörungen können auch als Symptome vieler Erkrankungen auftreten. Typische Beispiele hierfür sind internistische Ursachen wie Diabetes mellitus, Hyperthyreose, Leberzirrhose, Niereninsuffizienz oder perniziöse Anämie (AWMF, 2016). Aber auch psychiatrische Erkrankungen wie Schizophrenie können zu Beeinträchtigung der Geruchswahrnehmung im Sinne von olfaktorischen Halluzinationen führen (Probst 2008). Außerdem können neurodegenerative Erkrankungen wie Morbus Alzheimer oder Morbus Parkinson die Riechfunktion reduzieren (Serby et al. 1985). So treten Riechstörungen häufig schon vor den ersten typischen motorischen Funktionsstörungen des Morbus Parkinson auf und können auch zum Ausschluss von Differentialdiagnosen wie der progressiven supranukleären Blickparese und der kortikobasalen Degeneration genutzt werden, da sie bei diesen beiden Erkrankungen



nicht auftreten (Katzenschlager und Lees 2004). Weiterhin wurde beschrieben, dass das Risiko an Morbus Parkinson zu erkranken bei Verwandten ersten Grades von Parkinson-Patienten, die eine Hyposmie aufweisen, um 10% im Vergleich zur Normalbevölkerung erhöht ist (Ponsen et al. 2004).

### Idiopathische Riechstörungen

Bei etwa 6% der Patienten kann trotz umfassender Diagnostik, die Anamnese, HNO-ärztliche Untersuchungen, Nasenendoskopien, internistische und neurologische Untersuchungen bis hin zum Schädel-MRT einschließen kann, keine eindeutige Ursache der Riechstörung festgestellt werden. Bei einem Teil der Patienten zeigen sich erst im Verlauf internistische oder neurologische Erkrankungen (siehe oben).

## 2.2.3 Quantitative und qualitative Einteilung von Riechstörungen

Neben der ätiologischen Einteilung ist auch eine Differenzierung in quantitative und qualitative Riechstörungen möglich. Zu den quantitativen Riechstörungen werden die folgenden Entitäten gezählt:

Hyperosmie: Überempfindlichkeit, also gesteigerte Wahrnehmung von Gerüchen. Sie tritt zum Beispiel im Rahmen von Epilepsien oder Psychosen auf. Bisher gibt es allerdings keine Veröffentlichungen zu Prävalenzen.

Hyposmie: Verminderte Empfindlichkeit gegenüber Gerüchen.

Anosmie/funktionelle Anosmie: Sie beschreibt den vollständigen bzw. den nahezu vollständigen Verlust der Geruchswahrnehmung. Patienten mit einer funktionellen Anosmie zeigen in Riechtests Ergebnisse, nach denen sie als anosmisch eingeschätzt werden, verfügen aber über eine geringe Restwahrnehmung einzelner Geruchsqualitäten, die im Alltag allerdings keine funktionelle Bedeutung haben (Kobal et al. 2000).

Qualitative Riechstörungen werden wie folgt eingeteilt:

Parosmie: Sie beschreibt die veränderte Wahrnehmung von Gerüchen in Gegenwart einer Reizquelle, ist immer eine erworbene Störung des Riechens und tritt oft nach Infekten oder Traumata auf.

Phantosmie: Wahrnehmung von Gerüchen in Abwesenheit einer Geruchsquelle, also eine Geruchshalluzination.

Pseudosmie: Hier kommt es zur fantasievollen Umdeutung von Geruchseindrücken, vor allem unter dem Einfluss starker Affekte.



Krankheitswert besteht nur im Zusammenhang mit psychiatrischen Erkrankungen.

Olfaktorische Intoleranz: Bei normaler olfaktorischer Sensitivität kommt es zur übersteigerten subjektiven Empfindlichkeit gegenüber Duftstoffen (AWMF, 2016).

## 2.3 Grundlagen der Magnetresonanztomografie

Die MRT wird seit Anfang der 1980er Jahre als bildgebende Methode zunehmend in der Diagnostik eingesetzt. Anders als beim Röntgen und bei der Computertomografie (CT) kommen keine ionisierenden Strahlen, sondern ein starkes Magnetfeld und Hochfrequenzimpulse zur Anwendung. Im Normalzustand weisen vor allem Atome mit einer ungeraden Protonenzahl verschiedene Gesamtdrehimpulse auf, sie drehen sich also wie Brummkreisel um ihre eigene Achse und erzeugen damit ein Magnetfeld. Allerdings haben diese kleinen „Stabmagneten“ im menschlichen Körper keine geordnete Richtung. Erst das von außen einwirkende Magnetfeld des Magnetresonanztomografen sorgt für die Ausrichtung der Protonen entlang einer Achse. Zusätzlich regen die Hochfrequenzimpulse die ausgerichteten Protonen an, indem sie die Protonen in einen höheren energetischen Zustand überführen und in ihrer Drehbewegung synchronisieren. Nach einer gewissen Zeit, die vom Gewebe abhängig ist, fallen die Protonen in ihren energieärmeren Ausgangszustand (Relaxation) zurück und geben dabei ein Hochfrequenzsignal ab, das zur Berechnung des MRT-Bildes dient. Vor allem Wasserstoffprotonen, die in gebundener Form überall im Körper vorkommen und in der MRT eine hohe Sensitivität aufweisen, sind für die Bildgebung entscheidend. Ihre Dichte im Gewebe bestimmen die Zeit bis zur Relaxation und sorgen für die entsprechenden Bildkontraste. Diese werden in Graustufen umgerechnet und als Schnitt- oder 3D-Bilder dargestellt. Es werden zwei Relaxationsvorgänge unterschieden, die durch die Zeitkomponenten T1 und T2 beschrieben werden. Die T1-Zeit, auch longitudinale Relaxationszeit genannt, beschreibt, wie schnell die Protonen die aufgenommene Energie an ihre Umgebung abgeben und hängt vor allem von der Gewebestruktur ab. Die T2-Zeit, auch transversale Relaxationszeit genannt, gibt hingegen an, wie lange die Protonen synchron kreisen. Sie ist davon abhängig, wie frei sich die Protonen bewegen können, ohne sich gegenseitig zu stören und ist zum Beispiel in reinem Wasser sehr lang.

Die entstandenen Bilder bestehen aus dreidimensionalen Bildpunkten, sogenannten Voxeln. Sie sind vergleichbar mit Pixeln in einem zweidimensionalen Bild. Die Auflösung und die Schärfe des MRT-Bildes steigen mit der Anzahl der Voxeln. Besonders gut kommen dabei Weichteilkontraste zur Darstellung. Ein Beispiel dafür ist die MRT des Gehirns, in dem auch Strukturen wie der Bulbus olfactorius gut beurteilt werden können. Hierzu stehen zur besseren Darstellung je nach Fragestellung verschiedene Sequenzen zur Verfügung, die Bilddatensätze mit unterschiedlichen Informationen bereitstellen. So eignet sich zur Diagnostik von Schlaganfällen beispielsweise die diffusionsgewichtete Sequenz. Zur Beurteilung des OB hat sich hingegen neben T2-gewichteten Aufnahmen die Constructive Interference in Steady State (CISS) Sequenz bewährt. Dabei werden zwei 3D-Datensätzen mit und ohne Phasenalternierung aufgenommen. Da sich in beiden Bildsätzen die Artefakte an unterschiedlichen Positionen befinden, kommt es nach Addition beider Bilder zur Minimierung von Artefakten. So können insbesondere kleine Läsionen wie etwa im Innenohr gut beurteilt werden. Burmeister et al. 2011 führten in einer Studie OB-Volumetrien anhand von T2-gewichteten 3D-, T2-gewichteten 2D- und CISS-Aufnahmen durch. Hier hatten die Bilder, aufgenommen mit der CISS-Sequenz, die präzisesten Messungen geliefert (Burmeister et al. 2011).

Wichtigster Teil eines MRT-Gerätes ist der Magnet, wobei heute supraleitende Magneten für Magnetfeldstärken größer als 0,3 Tesla eingesetzt werden. Vereinfachend kann man sagen, dass mit zunehmender Magnetfeldstärke die Bildqualität zunimmt. Kenngröße hierfür ist das Signal-Rausch-Verhältnis (SNR). Während das MR-Signal quadratisch mit der Feldstärke wächst, nimmt das Rauschen linear zu. Dadurch verbessert sich das SNR mit zunehmender Magnetfeldstärke. Heute werden in der klinischen Routine MRT-Geräte bis 3 Tesla verwendet, da bei darüberliegenden Feldstärken mit zunehmenden Artefakten gerechnet werden muss und biologische Schäden durch das stärkere Magnetfeld nicht ausgeschlossen werden können.

Neben den Vorteilen wie der guten Gewebedarstellung und dem Verzicht auf ionisierende Strahlung gehen auch einige Nachteile mit den MRT-Untersuchungen einher. Zum einen übersteigt die Untersuchungszeit des MRTs deutlich die des CTs, zum anderen werden die Patienten einem höheren Lärmpegel sowie dem Aufenthalt in der engen, langen Messröhre ausgesetzt, sodass eine Klaustrophobie vor der Untersuchung ausgeschlossen werden sollte. Des Weiteren stellen Metallteile, die sich

im oder am Körper des Patienten befinden, wie zum Beispiel Clips, Stents, Prothesen oder Herzschrittmacher eine Kontraindikation dar. Metallteile können verlagert werden und zu Verletzungen oder Verbrennungen führen und Herzschrittmacher können auf Grund ihrer magnetsteuerbaren Einstellung außer Funktion gesetzt werden. Clips, Stents, intrauterine Spiralen und Endoprothesen neueren Herstelungsdatums enthalten in der Regel keine magnetisierbaren Metalle mehr, sondern werden zum Beispiel aus Titan hergestellt. Diese führen zwar zu Artefakten, stellen jedoch keine Quelle für gesundheitliche Risiken dar (Kaufmann 2006).

### **3 Ziele der vorliegenden Arbeit**

Das Ziel dieser Arbeit war es, in einer kontrollierten Einfachblindstudie mit Hilfe eines 3 Tesla MRTs zu evaluieren, inwiefern Einschränkungen der Riechleistung Einfluss auf das Volumen des Bulbus olfactorius als erste Schaltstelle der neuronalen Verarbeitung des Riechvorganges haben. Hauptaugenmerk lag hierbei auf den quantitativen Riechstörungen, also der Anosmie und Hyposmie. Es sollte zudem dargestellt werden, ob ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Riechleistung, erfasst als SDI-Wert, und dem gemessenen Bulbusvolumen besteht. Zusätzlich von Interesse war der Einfluss des Alters und des Geschlechts auf das Bulbusvolumen.

## 4 Methodik

### 4.1 Patienten- und Probandenkollektiv

Es wurden Patienten der Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde des Universitätsklinikums Jena, die sich im Zeitraum von 2009 bis 2012 mit Symptomen einer Hyp- oder Anosmie vorstellten, rekrutiert. Nach ausführlicher Aufklärung über die Studie, die zuvor von der Ethikkommission des Universitätsklinikums Jena bewilligt worden war und nach den Richtlinien der Deklaration von Helsinki aus dem Jahr 1975 erfolgte, gaben alle Patienten und Probanden ihre schriftliche Einverständniserklärung ab und stimmten somit auch der Verwendung der klinischen Daten zu. Probanden wurden über Aushänge in Jena gewonnen und bildeten eine geschlechts-, alters- und SDI-kontrollierte Vergleichsgruppe.

Zunächst wurden anhand einer ausführlichen Anamnese neben Vorerkrankungen und Operationen auch familienanamnestische Angaben und Medikamenteneinnahmen erfasst. Des Weiteren mussten die Teilnehmer des Patientenkollektivs detaillierte Angaben über vermutliche Ursachen, Dauer und Symptome ihrer Riechstörung machen. Zusätzlich mussten neurologische und psychiatrische Vorerkrankungen ausgeschlossen werden, da wie oben beschrieben vor allem neurodegenerative Erkrankungen die Riechleistung beeinträchtigen können. Um kognitiven Defizite auszuschließen, wurde zudem bei allen Patienten und Probanden ein Mini Mental Status Test (MMST) durchgeführt, in dem mindestens 27 Punkte erreicht werden mussten. Des Weiteren wurden nur Rechtshänder in die Studie eingeschlossen.

Zur Erfassung der quantitativen Riechleistung wurden alle Patienten und Probanden einem Sniffin' Sticks Riechtest unterzogen.

Des Weiteren wurde zur Erfassung der Bulbusvolumina bei allen Patienten und Kontrollpersonen eine MRT durchgeführt, welche nach Beurteilung eines erfahrenen Radiologen bezüglich morphologischer Auffälligkeiten zur Segmentierung der Bulbi olfactorii diente.

Insgesamt wurde an 288 erstellten MRT-Datensätzen eine Bulbusvolumetrie durchgeführt, davon wurden 50 Hyp- und Anosmiker sowie 108 Kontrollpersonen im Alter zwischen 18 und 76 Jahren eingeschlossen. Das Durchschnittsalter lag bei den Patienten bei 48,8 und bei den Kontrollpersonen bei 43,5 Jahren. Das Patientenkollektiv setzte sich aus 25 Frauen und 25 Männern zusammen. Der

weibliche Anteil unter den Kontrollpersonen betrug 44,4%, der männliche Anteil 55,6 %.

Nicht eingeschlossen wurden 99 Bulbusvolumetriemessungen von Patienten mit einer Parosmie, sowie postoperativ durchgeführte MRT-Kontrollen nach Pansinusoperationen. Eine mangelhafte Bildqualität, neurologische oder psychiatrische Erkrankungen, andere schwerwiegende chronische Leiden, ein MMST-Ergebnis unter 27 Punkten oder morphologische Auffälligkeiten in der MRT-Untersuchung führten zum Ausschluss von 31 Probanden aus dieser Studie.

## **4.2 Sniffin' Sticks Test**

Dieser psychophysische Test wurde erstmals 1996 von Kobal et al. vorgestellt (Kobal et al. 1996) und zählt seitdem aufgrund der niedrigen Kosten, Wiederverwendbarkeit und verlässlichen Testergebnissen zu den etablierten Verfahren im Rahmen der Erhebung von quantitativen Riechleistungen. Mit Hilfe von Stiftkörpern, die mit Geruchsstoffen anstatt mit Tinte befüllt sind und den zu testenden Personen für je drei Sekunden im Abstand von 2 cm unter das Vestibulum nasi gehalten werden, werden in drei aufeinanderfolgenden Schritten die Riechschwelle, die Fähigkeit zur Geruchsunterscheidung und die Fähigkeit zur Geruchsidentifikation erfasst (Hummel et al. 1997).

### **4.2.1 Schwellentest**

Im ersten Teil des Sniffin' Sticks Tests wird die Riechschwelle ermittelt. Zuerst wird der Patient mit einer Maske verblindet und muss anschließend unter drei, ihm nacheinander angebotenen Stiften, denjenigen erkennen, der n-Butanol enthält, wobei zwei der drei Stifte geruchlos sind. Das Kit besteht aus 16 Testreihen, welche n-Butanol in einer Verdünnungsreihe von 4% bis 0,00012% enthalten. Dem Patienten werden Triplets in aufsteigender Konzentration angeboten, bis er zweimal in Folge sicher n-Butanol korrekt erkennt. Damit ist die Geruchsschwelle überschritten und der erste Umkehrpunkt erreicht. Anschließend wird die Konzentration schrittweise abgesenkt, bis die Testperson n-Butanol nicht mehr sicher identifizieren kann und somit die Geruchsschwelle unterschritten wurde. Dies markiert den zweiten Umkehrpunkt. Der Vorgang muss wiederholt werden, bis sieben Umkehrpunkte erfasst wurden. Zur Bestimmung der tatsächlichen Geruchsschwelle wird der Mittelwert aus

den vier letzten Umkehrpunkten berechnet. Insgesamt dauert dieser erste Teil etwa 10 bis 20 Minuten.

#### **4.2.2 Diskriminationstest**

Dieser zweite Teil dient zur Erfassung der Fähigkeit der Geruchsunterscheidung. Dem wiederum verblindeten Patienten werden nacheinander insgesamt 16 Triplets angeboten. Sie enthalten je zwei identische Geruchsstoffe und einen, der sich von diesen beiden unterscheidet. Alle drei Geruchsstoffe enthalten Konzentrationen im überschwelligen Bereich. Nun muss die Testperson den anders riechenden Stift aus dem ihm angebotenen Triplet identifizieren. Jede Testreihe wird dem Patienten nur einmal angeboten, insgesamt werden etwa 10 Minuten für diesen Test benötigt. Die Anzahl der richtig erkannten Triplets ergibt dann die Diskriminationsfähigkeit.

#### **4.2.3 Identifikationstest**

Im dritten und letzten Abschnitt des Sniffin' Sticks Tests werden dem Patienten 16 verschiedene Geruchsqualitäten nacheinander angeboten, die er mit Hilfe von je vier vorgegebenen Möglichkeiten im Sinne einer Multiple Choice Aufgabe richtig erkennen und benennen muss. Die Anzahl der richtig erkannten Geruchsstoffe ergibt die Fähigkeit der Geruchsidentifikation und beansprucht ebenfalls circa 10 Minuten Testzeit.

#### **4.2.4 SDI-Wert**

Nach Abschluss aller drei Einzeltestungen des Sniffin' Sticks Tests wird aus der Summe der Ergebnisse der Riechschwelle, der Diskrimination und der Identifikation der SDI(Schwelle/Diskrimination/Identifikation)-Wert gebildet. Da man in jedem Testabschnitt eine maximale Punktzahl von 16 Punkten erreichen kann, liegt der höchste SDI-Wert bei 48 Punkten (Hummel 2008). Anhand dieses Wertes ist es möglich, die Riechfunktion quantitativ als anosmisch, hyposmisch oder normosmisch einzustufen. Angelehnt an eine große Studie, in der Hummel et al. 2007 mit Hilfe von 3282 Probanden altersabhängige Normwerte des Sniffin Sticks Tests untersuchten, wurden die Teilnehmer dieser Studie bei einem SDI-Wert unter 16 als funktionelle Anosmiker eingestuft. Im Alter zwischen 18 und 35 Jahren mussten Normosmiker einen SDI-Wert über 30,3 erreichen, alle Ergebnisse zwischen 16 und 30,3 führten

dann zu einer Zuordnung in die Gruppe der Hyposmiker. Analog wurde mit den Altersgruppen von 36 bis 55 Jahren und älter als 55 Jahren verfahren, Einzelheiten hierzu s. Tabelle (Hummel et al. 2007).

Alter in Jahren	<15	16-35	36-55	>55
SDI-Werte Normosmie	>24,9	>30,3	>27,3	>19,6
SDI-Werte Hyposmie	16-24,9	16-30,3	16-27,3	16-19,6
SDI-Werte Anosmie	<16	<16	<16	<16

*Tabelle 1: Altersabhängige SDI-Richtwerte für Norm,- Hyp- und Anosmie nach Hummel et al. 2007.*

### 4.3 Mini Mental Status Test

Um kognitive Defizite, also vor allem eine Demenzerkrankung, auszuschließen, wurde bei allen Patienten und Probanden ein Mini Mental Status Test (MMST) durchgeführt. Dieses orientierende psychometrische Testverfahren wurde 1975 von Folstein et al. vorgestellt und gilt als ein hochökonomisches, einfach und schnell durchzuführendes Verfahren zum Screening auf kognitive Defizite. Innerhalb von 10 bis 15 Minuten werden örtliche und zeitliche Orientierung, Merkfähigkeit, Kurzzeitgedächtnis, Rechnen und Buchstabieren sowie das Ausführen komplexer Handlungsketten überprüft. Erreicht werden können maximal 30 Punkte, wobei bei einer Punktzahl  $\geq 27$  eine Demenzerkrankung unwahrscheinlich ist, denn Folstein et al. ermittelte in der Normalbevölkerung einen Durchschnittswert von 27,6 Punkten (Folstein et al. 1975). So war Voraussetzung zum Einschluss in diese Studie ein Punktwert  $\geq 27$ .

### 4.4 MRT–Datensätze

Die MRT–Untersuchungen erfolgten auf einem 3,0 Tesla Scanner (Magnetom TrioTim, syngo MR B17, Siemens-Medical, Erlangen, Deutschland) am Universitätsklinikum Jena. Nach ausführlicher Aufklärung über die bevorstehende Untersuchung und deren Procedere sowie Ausschluss von Kontraindikationen (Prothesen, Herzschrittmacher, Metallimplantate, Klaustrophobie) wurde die Untersuchung mithilfe einer Standard-12-Kanal-Spule durchgeführt. Es wurden CISS–Sequenzen mit den folgenden Messparametern aufgenommen:

Anzahl der Schichten: 52

Voxelgröße: 0,4 x 0,4 x 0,4 mm



Matrix: 512 x 512  
Field of view: 210 mm  
Pulswiederholzeit (TR): 12,18 ms  
Echozeit (TE): 6,09 ms  
Flip angle: 50°  
Messdauer: 8:08 min

Durch die Kollegen der Radiologie erfolgte der Ausschluss morphologischer Auffälligkeiten.

#### 4.5 Bulbusvolumetrie

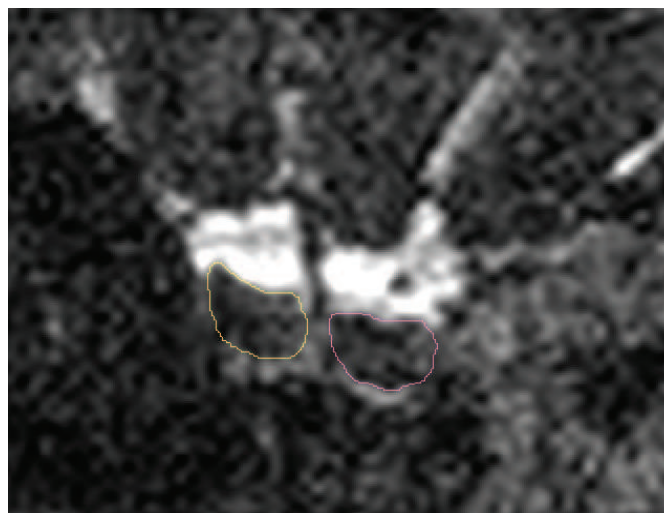
Vor Beginn der Segmentierung der Bulbi olfactorii erfolgte zunächst die Bewertung der Bildqualität der MRT-Datensätze nach dem folgenden Prinzip:

1. Sehr gute Bildqualität
2. Gute Bildqualität
3. Ausreichende Bildqualität
4. Mangelhafte Bildqualität

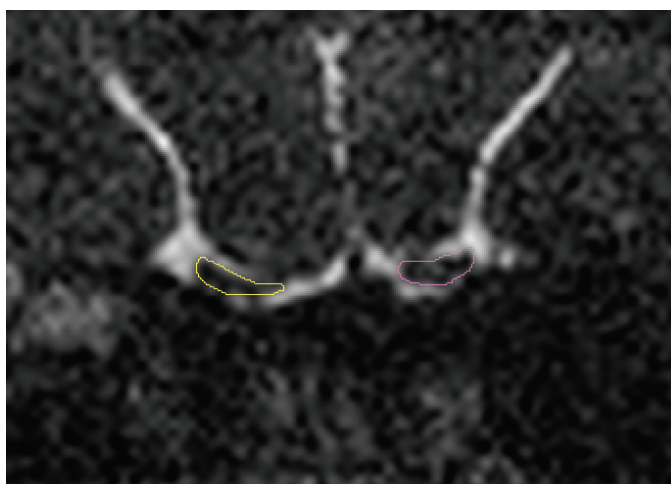
Bei sehr guter bis ausreichender Bildqualität erfolgte anschließend die Segmentierung. Falls die Bildqualität jedoch als mangelhaft bewertet wurde, wurde auf eine Segmentierung verzichtet, um eine Verfälschung der Ergebnisse durch fehlerhafte Segmentierung möglichst zu vermeiden.

Die Bearbeitung der DICOM-Datensätze erfolgte auf einem Computer mit dem Betriebssystem Windows 10 mit dem Programm Amira 5.2.2 (Zuse Institut Berlin, FEI Visualization Sciences Group, 1999).

Hiermit war es möglich, jede einzelne Schicht der MRT-Untersuchung in den drei verschiedenen Raumebenen zu betrachten. In der koronaren Darstellungsebene, die sich aus 512 Schichten zusammensetzte, konnte dann mit Hilfe der manuellen Markierung der OB in jedem Segment die Bestimmung der Volumina beider Seiten durchgeführt werden. Die sprunghafte Radiusvergrößerung des Tractus olfactorius zum OB wurde dabei als posteriore Begrenzung des Bulbus olfactorius festgelegt (Yousem et al. 1998).



*Abbildung 1: CISS-Sequenz mit manueller Markierung des rechten (gelb) und linken (rosa) OB in der koronaren Schnittebene, gut abgegrenzt durch hyperintensiven Liquor.*



*Abbildung 2: Manuelle Markierung des rechten (gelb) und linken (rosa) OB. Sprunghafte Volumenverkleinerung vor dem Übergang des OB in den Tractus olfactorius.*

Je nach Bilddatensatz zog sich der OB über 30-40 Segmente hinweg. Unter dem Menüpunkt „Material Statistics“ wurde das Volumen getrennt für beide Seiten berechnet. Zusätzlich war nach der Volumetrie auch die 3D-Darstellung des OB möglich.

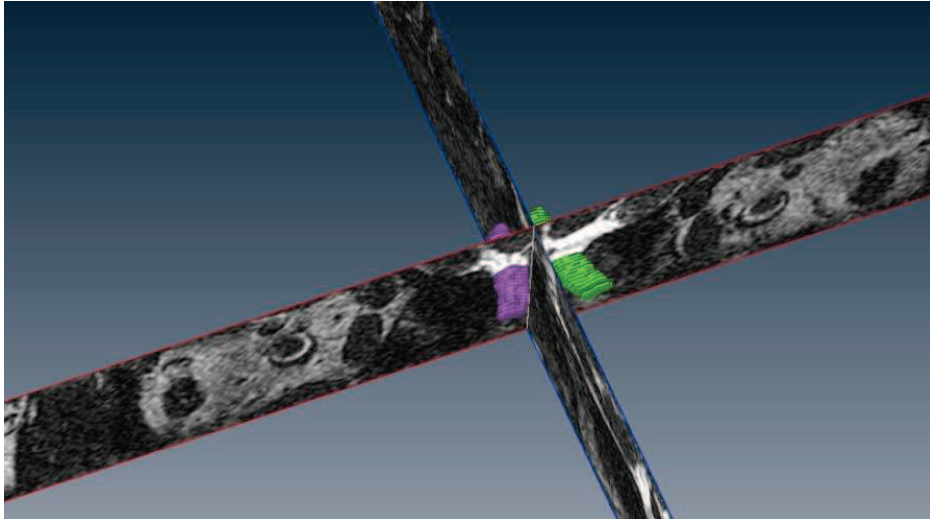


Abbildung 3: 3D Darstellung des rechten (grün) und linken (lila) OB.

Die Volumetrie der OB erfolgte einfach blind, somit war dem Untersucher nicht bekannt, welchen SDI-Wert die Testperson erzielt hatte.

#### 4.6 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung und Erstellung der Grafiken erfolgte mit dem Programm R–Project 3.3.0 auf einem Personal-Computer mit dem Betriebssystem Windows 10. Ergebnisse mit  $p < 0,1$  wurden als signifikant, Ergebnisse mit  $p < 0,01$  als hochsignifikant gewertet.

Im ersten Schritt der statistischen Analyse erfolgte der gruppenübergreifende Vergleich der Gesamtvolumina unter Berücksichtigung von Alter und Geschlecht. Hierzu wurde eine einfaktorielle ANOVA durchgeführt, nachdem mit Hilfe des Bartlett–Tests geprüft wurde, dass die Varianzen in den Gruppen gleich sind (Bartlett 1937). Dass eine Normalverteilung vorlag, konnte anhand des Shapiro–Wilks–Tests nachgewiesen werden. Zur Überprüfung, inwieweit signifikante Unterschiede in den Gesamtvolumina der einzelnen Gruppen vorlagen, wurde im nächsten Schritt ein Post–Hoc–Test nach Westfall durchgeführt (Westfall 1997).

Als Alternative zur Überprüfung der Abhängigkeit der Volumina von den SDI–Werten sowie vom Alter erfolgte weiterhin eine lineare Regression. Wiederum wurde mit Hilfe des Shapiro–Wilks–Tests zuvor die Annahme der Normalverteilung bestätigt.

## 5 Ergebnisse

### 5.1 Patienten- und Probandenkollektiv

Nach Berücksichtigung aller Ausschlusskriterien wurden in die Gruppe der Anosmiker 22 Patienten und in die Gruppe der Hyposmiker 28 Patienten eingeschlossen, während sich die Kontrollgruppe aus 108 Probanden zusammensetzte.

Aufgrund einer Depression erfolgte der Ausschluss eines anosmischen Patienten, vier weitere konnten aufgrund einer mangelhaften Bildqualität nicht eingeschlossen werden. In der Gruppe der hyposmischen Patienten mussten drei Personen aufgrund einer Depression ausgeschlossen werden sowie jeweils einer aufgrund des Vorliegens einer fotosensiblen Epilepsie, einer vasculären Enzephalopathie, auffälligen MRT-Befunden, Unterschreitung der Mindestanforderung des MMST oder aufgrund des Bestehens von multiplen Nebenerkrankungen. Zusätzlich führte eine mangelnde Bildqualität zum Ausschluss von drei weiteren Hyposmikern. In der Gruppe der Normosmiker litten zwei unter einer Depression, zwei zeigten auffällige MRT-Befunde, und drei hatten die Mindestanforderung des MMST nicht erreicht. Acht Normosmiker konnten aufgrund mangelhafter Bildqualität nicht eingeschlossen werden.

Die Gruppe der Anosmiker setzte sich aus 10 männlichen und 12 weiblichen Patienten zusammen, das Durchschnittsalter lag bei  $54,4 \pm 12,1$  (Spanne 20 – 74) Jahren.

Zudem nahmen 15 männliche und 13 weiblich Hyposmiker an der Studie teil. Hier lag das Durchschnittsalter bei  $43,1 \pm 12,1$  (Spanne 18 – 70) Jahren.

Die Kontrollgruppe bildeten 60 männliche und 48 weibliche Teilnehmer mit einem Durchschnittsalter von  $43,5 \pm 16,1$  (Spanne 20 – 76) Jahren.

#### 5.1.1 Anamneseergebnisse

In einer ausführlichen Anamnese wurden die Patienten unter anderem zu Ursache und Dauer der Riechstörung sowie Nebenerkrankungen befragt. Hierbei zeigte sich, dass sowohl bei den Anosmikern als auch bei den Hyposmikern die sinunasalen Riechstörungen im Vordergrund standen. Vor allem eine Polyposis nasi im Rahmen einer chronischen Sinusitis ließ sich meist als Ursache eruieren. In vier Fällen zeigten sich posttraumatische und in zwei Fällen postvirale Geschehnisse verantwortlich. Eine idiopathische sowie eine toxische Riechstörung konnten jeweils nur einmal als Ursache ausfindig gemacht werden. In der Regel gaben die Patienten an, seit mehreren Monaten unter einer Riechstörung zu leiden. Lediglich bei einem Patienten

bestand die Riechstörung erst seit vier Wochen und bei einem anderen schon über ein bis zwei Jahre.

## 5.2 Sniffin' Sticks Tests

In der Gruppe der Anosmiker erzielten die Patienten SDI-Werte zwischen 0 und 15, wobei der Mittelwert bei  $8,8 \pm 4,2$  lag.

In der Gruppe der Hyposmiker erreichten die Teilnehmer der Studie einen mittleren SDI-Wert von  $21,5 \pm 3,2$  bei einer Spanne von 16,8 bis 30,3.

In der Kontrollgruppe der Normosmiker wurden altersabhängige SDI-Werte zwischen 20,0 und 41 erreicht, wobei der Mittelwert bei  $33,2 \pm 4,4$  lag.

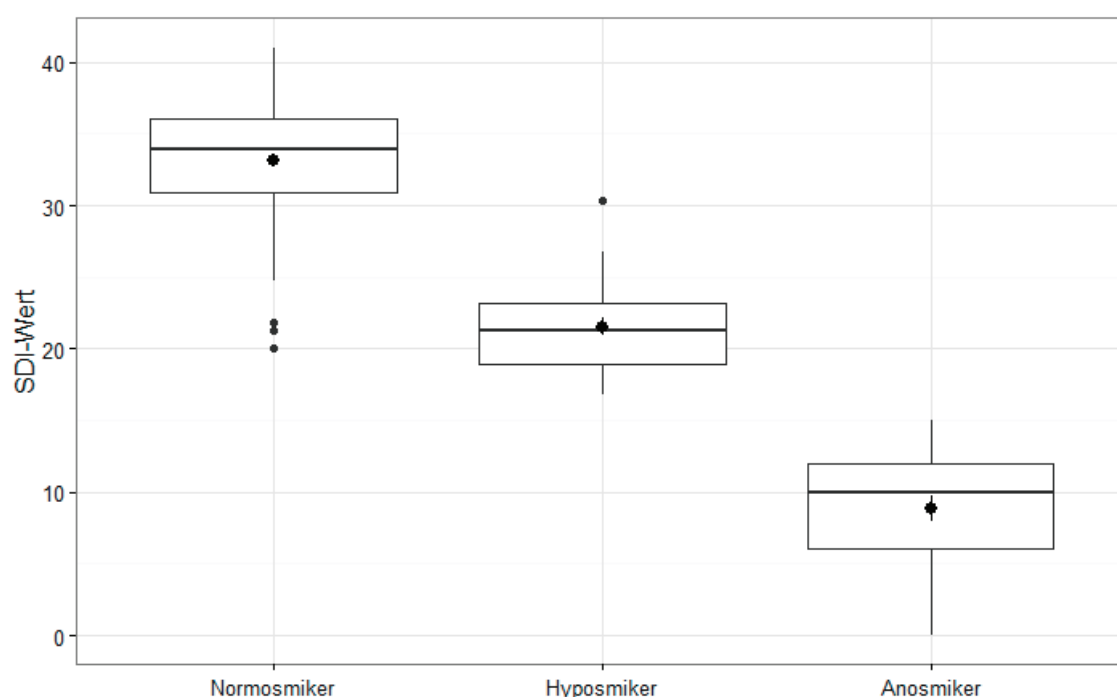


Abbildung 4: Übersicht über die erreichten altersabhängigen SDI-Werte in den einzelnen Gruppen. Neben dem Median sind zusätzlich punktförmig die Mittelwerte der SDI-Werte in den jeweiligen Gruppen dargestellt.

## 5.3 Mini Mental Status Test

Zum Ausschluss kognitiver Defizite absolvierten alle Patienten und Probanden einen Mini Mental Status Test nach Folstein (Folstein et al. 1975). Die jeweils erzielten Werte lagen bei den Anosmiker im Mittel bei  $29,0 \pm 0,8$ , bei den Hyposmikern bei  $28,7 \pm 1,2$  und bei den Normosmikern bei  $29,3 \pm 1,0$ . Vier Personen (drei Normosmiker und ein

Hyposmiker) konnten nicht in die Studie eingeschlossen werden, da sie den Grenzwert von 27 nicht erreicht hatten.

## 5.4 MRT-Datensätze

Vor Beginn der Segmentierung des OB wurden die jeweiligen MRT-Datensätze zunächst nach ihrer Bildqualität beurteilt, um Verfälschungen der Ergebnisse der Segmentierung möglichst zu vermeiden.

Von den MRT-Datensätzen konnten so 15 (acht Normosmiker, drei Hyposmiker und vier Anosmiker) aufgrund mangelhafter Bildqualität nicht eingeschlossen werden.

Bei den anosmischen Patienten bot sich im Durchschnitt eine Bildqualität von  $1,68 \pm 0,7$  und in der Gruppe der Hyposmiker von  $1,71 \pm 0,6$ . Die Kontrollpersonen hatten im Mittel eine Bildqualität von  $1,56 \pm 0,7$ .

## 5.5 Bulbusvolumina

### 5.5.1 Ergebnisse in den jeweiligen Gruppen

#### Anosmiker

Hier betrug das Gesamtvolumen des Bulbus olfactorius bei den 22 eingeschlossenen Teilnehmern im Mittel  $96,99 \pm 27,56 \text{ mm}^3$  bei einer Spanne von  $35,04 - 154,25 \text{ mm}^3$ . Während das Volumen des linken OB einen Mittelwert von  $47,99 \pm 13,91$  (Spanne  $26,07 - 77,32$ )  $\text{mm}^3$  aufwies, zeigte sich beim rechten OB ein Durchschnittsvolumen von  $49,00 \pm 14,98$  (Spanne  $13,98 - 85,54$ )  $\text{mm}^3$ .

#### Hyposmiker

In dieser Gruppe, bestehend aus 28 Patienten, zeigte sich im Mittel ein Gesamtvolumen des OB von  $114,40 \pm 38,70$  (Spanne  $13,64 - 184,31$ )  $\text{mm}^3$ . Das Volumen des linken OB betrug im Mittel  $55,53 \pm 21,63$  (Spanne  $0 - 88,77$ )  $\text{mm}^3$ . Beim Volumen des rechten OB zeigte sich ein Mittelwert von  $58,87 \pm 18,54$  (Spanne  $13,64 - 95,55$ )  $\text{mm}^3$ .

#### Kontrollgruppe

In der Kontrollgruppe, in die 108 Normosmiker eingeschlossen wurden, betrug das Gesamtvolumen des OB im Mittel  $120,03 \pm 31,51$  (Spanne  $51,05 - 197,24$ )  $\text{mm}^3$ . Während der linke OB im Mittel ein Volumen von  $59,34 \pm 15,86$  (Spanne  $24,71 - 99,81$ )

aufwies, lag der Mittelwert des rechten OB-Volumens bei  $60,69 \pm 17,20$  (Spanne 26,34 – 103,54)  $\text{mm}^3$ .

#### Gegenüberstellung der einzelnen Gruppen

Nach Durchführung einer einfaktoriellen ANOVA unter Berücksichtigung von Alter und Geschlecht zeigte sich, dass die Gruppenzugehörigkeit zu Norm-, Hyp- oder Anosmikern einen hoch signifikanten Einfluss von  $p < 0,01$  auf das OB-Gesamtvolumen hat. Um anschließend zu überprüfen, welche Gruppen sich in Bezug auf das Gesamtvolumen signifikant voneinander unterscheiden, wurde zusätzlich ein Post-Hoc-Test nach Westfall durchgeführt. Hierbei zeigte sich, dass sich die Gesamtvolumina zwischen Norm- und Anosmikern signifikant unterscheiden ( $p < 0,1$ ), wohingegen in der Gegenüberstellung von Norm- und Hyposmikern sowie Hyp- und Anosmikern keine signifikanten Volumendifferenzen nachzuweisen sind.

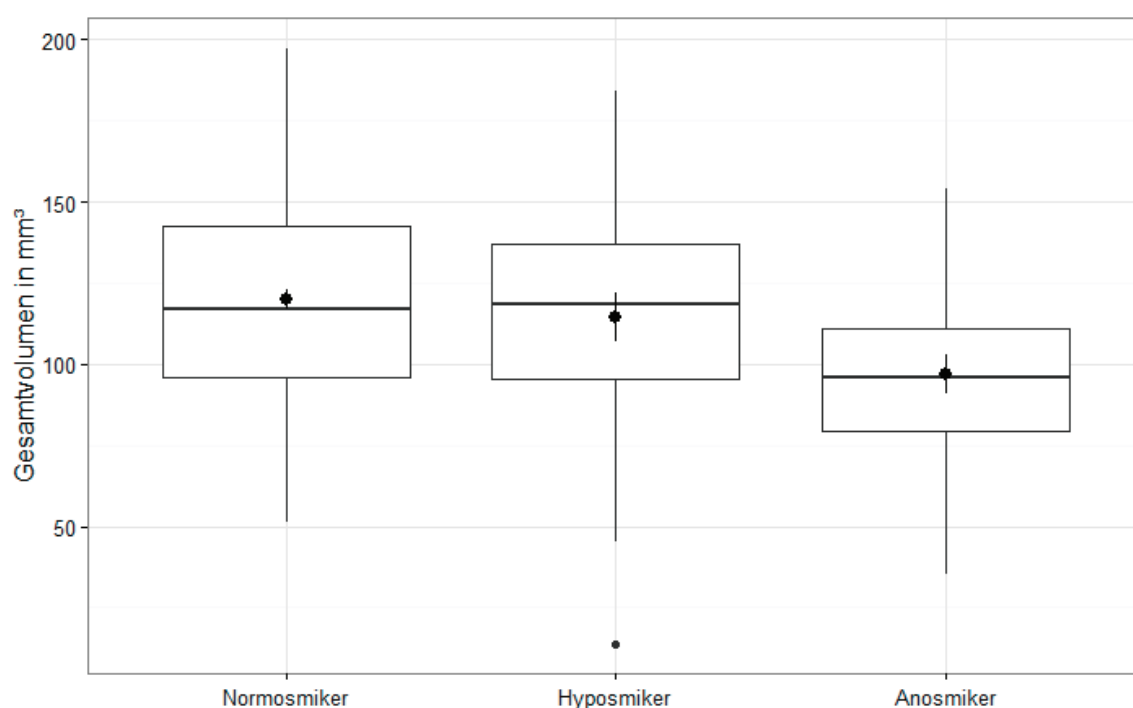


Abbildung 5: Übersicht über die OB-Gesamtvolumina in  $\text{mm}^3$  in den einzelnen Gruppen. Neben dem Median sind zusätzlich punktförmig die Mittelwerte der Volumina in den jeweiligen Gruppen dargestellt.

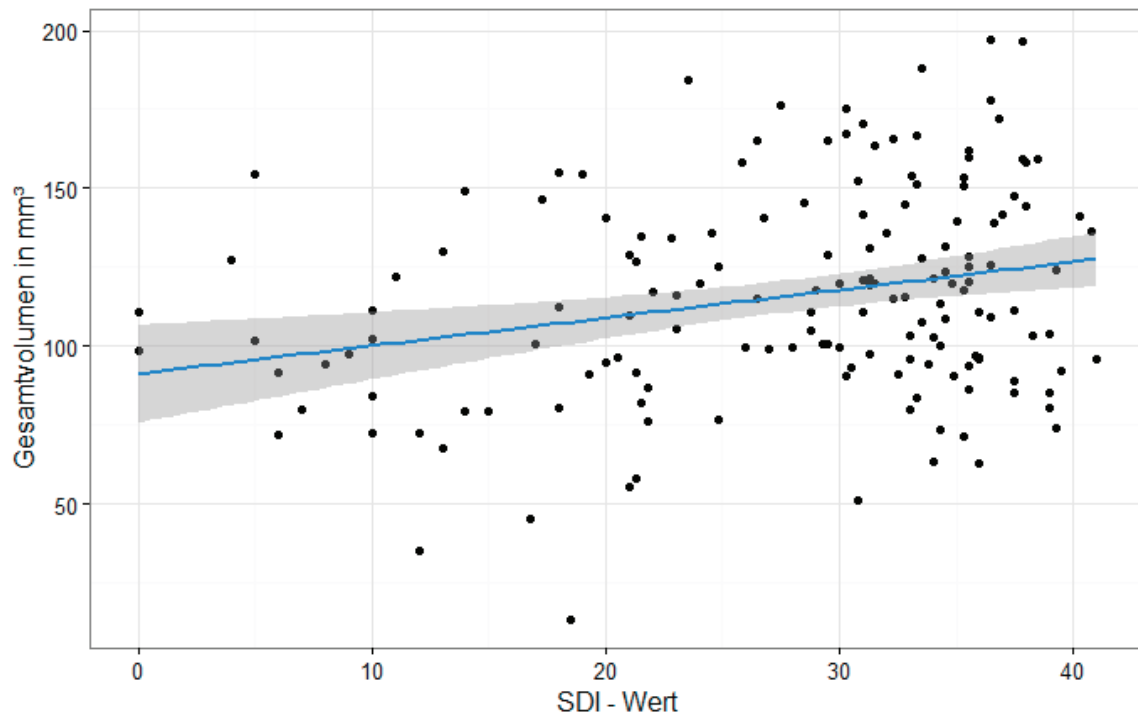


Abbildung 6: Überblick über die gemessenen OB-Gesamt volumina in  $\text{mm}^3$  in Korrelation zu den erreichten SDI-Werten. Die Punkte entsprechen je einem Studienteilnehmer. Die blaue Gerade zeigt die Regressionsgerade, grau schraffiert ist das Konfidenzintervall dargestellt. Der Regressionskoeffizient beträgt  $\beta=0,74$ , der  $p$ -Wert liegt bei  $p<0,01$ .

### 5.5.2 Geschlechterspezifische Ergebnisse

Betrachtete man die Ergebnisse der Bulbusvolumetrie der Kontrollgruppe getrennt bei Männern und Frauen, zeigte sich, dass die Mittelwerte der OB-Gesamt volumina bei den Männern signifikant größer waren als bei den Frauen ( $p<0,1$ ). Während Männer ein Gesamtvolumen von  $129,06 \pm 35,44 \text{ mm}^3$  im Mittel aufwiesen, lag der Mittelwert bei den Frauen bei  $114,59 \pm 27,24 \text{ mm}^3$ .



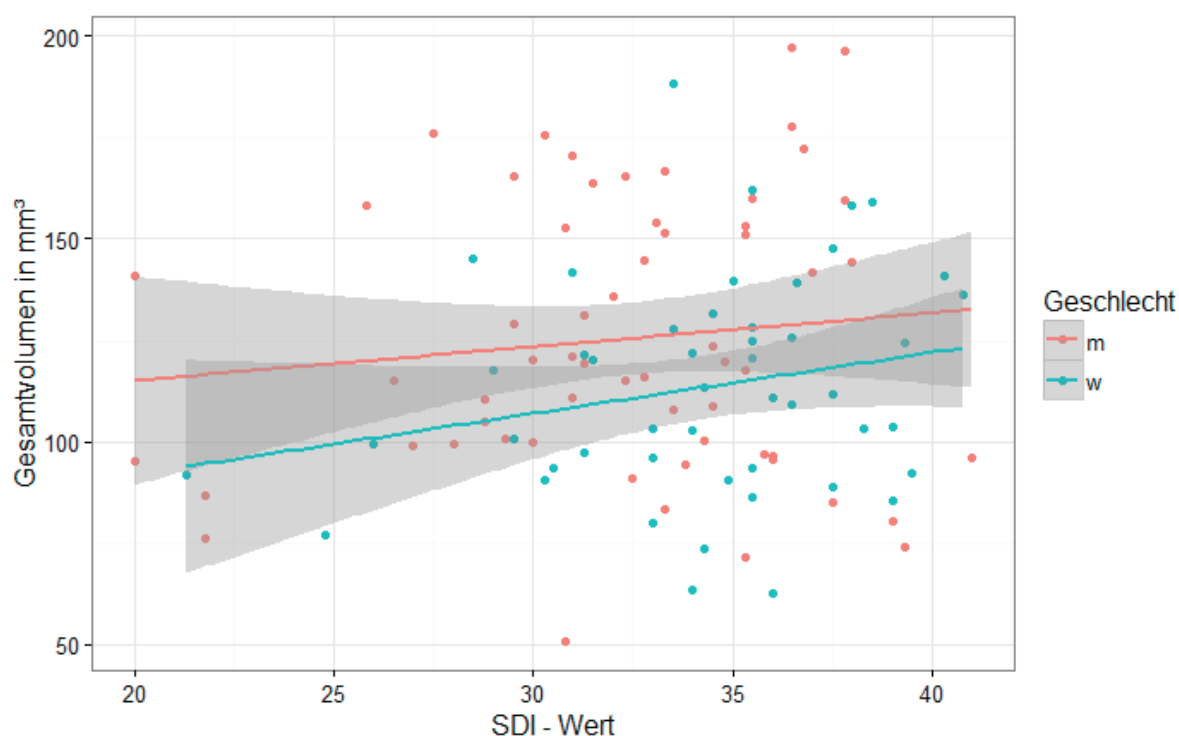


Abbildung 7: Geschlechtsspezifischer Überblick über die gemessenen OB-Gesamtvolumina in  $\text{mm}^3$  in Korrelation zu den erreichten SDI-Werten. Die Punkte entsprechen je einem Normosmiker. Die Geraden zeigen die Regressionsgeraden, grau schraffiert sind die Konfidenzintervalle dargestellt. Der Regressionskoeffizient beträgt  $\beta = -13,61$ , der p-Wert liegt bei  $p < 0,1$ .

### 5.5.3 Altersabhängige Ergebnisse

Angelehnt an die Studie von Hummel et al. 2007 wurden die Studienteilnehmer in drei Altersgruppen eingeteilt, um herauszufinden, inwiefern das Alter einen Einfluss auf das OB-Volumen hat. Es wurde zwischen 18- bis 35jährigen, 36- bis 55jährigen und über 55jährigen Probanden unterschieden. Dabei zeigte sich in der Kontrollgruppe, dass das Alter erst bei den über 55jährigen Teilnehmern einen negativen Einfluss auf das Gesamtvolumen des OB darstellt. So unterschied sich das OB-Gesamtvolumen der 18- bis 35jährigen mit  $123,22 \pm 33,05 \text{ mm}^3$  kaum von dem der 36- bis 55jährigen, das bei  $123,27 \pm 31,02 \text{ mm}^3$  lag. Bei den über 55jährigen Normosmikern zeigte sich mit einem OB-Gesamtvolumen von  $112,03 \pm 28,35$  eine deutliche Volumenabnahme. Es ließ sich so jedoch insgesamt kein signifikanter Einfluss des Alters auf das OB-Gesamtvolumen nachweisen.

Betrachtet man die SDI-Werte in den einzelnen Alterskategorien, erreichten die 18- bis 35jährigen Kontrollpersonen mit  $36,1 \pm 2,7$  im Mittel die höchsten Werte, gefolgt von den 36- bis 55jährigen mit  $32,6 \pm 2,8$  und den über 55jährigen mit  $29,8 \pm 5,0$ . Hier

konnte ein hochsignifikanter Einfluss des Alters auf den SDI-Wert nachgewiesen werden ( $p < 0,01$ ).

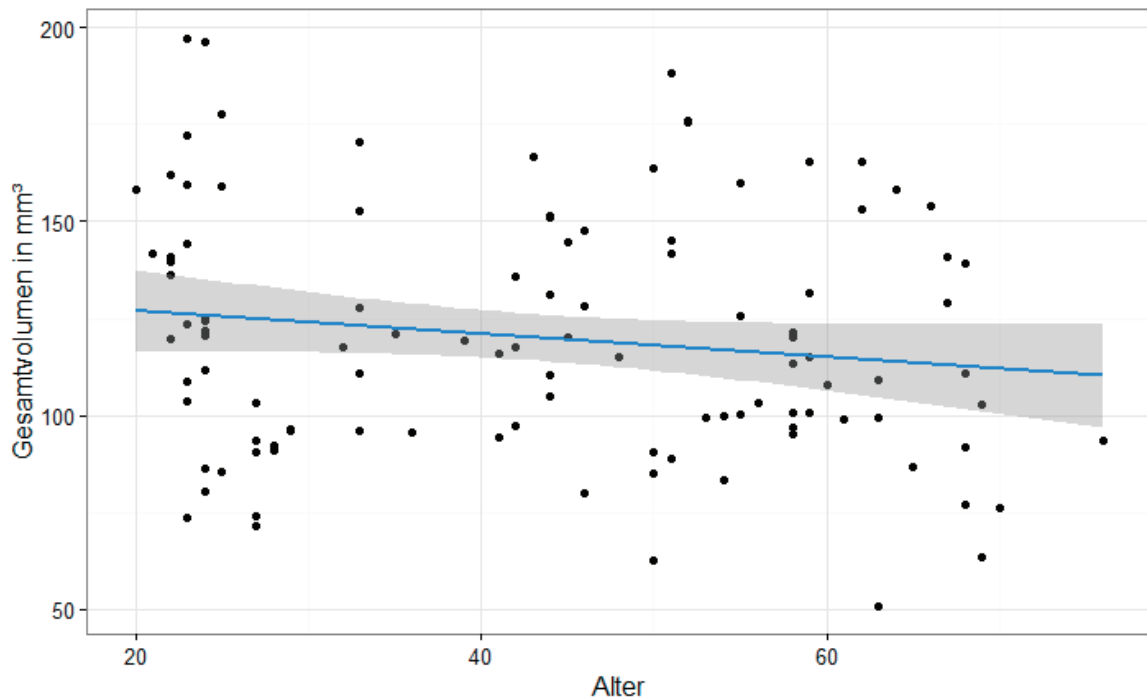


Abbildung 8: Darstellung der OB-Gesamtvolumina in mm³ der Normosmiker in Korrelation zum Alter. Die Gerade zeigt die Regressionsgerade, grau schraffiert ist das Konfidenzintervall dargestellt. Der Regressionskoeffizient beträgt  $\beta = -0,25$ , der  $p$ -Wert liegt bei  $p > 0,1$ .

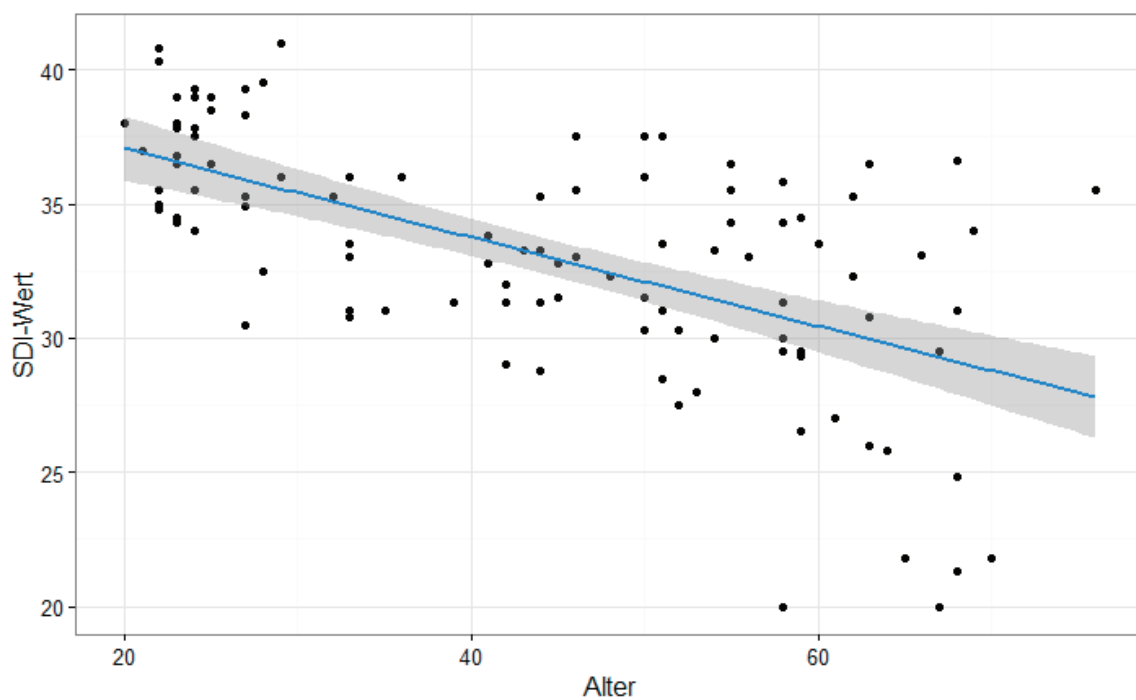


Abbildung 9: Überblick über die erreichten SDI-Werte der Normosmiker in Korrelation zum Alter. Die Gerade zeigt die Regressionsgerade, grau schraffiert ist das Konfidenzintervall dargestellt. Der Regressionskoeffizient beträgt  $\beta = -0,17$ , der  $p$ -Wert liegt bei  $p < 0,01$ .

### 5.5.4 Ergebnisse gematcht nach Alter und Geschlecht

Passte man die Gruppe der Normosmiker nach Alter und Geschlecht der Patientengruppe an, sodass beide Gruppen ein Durchschnittsalter von 48 Jahren aufwiesen und der Männeranteil bei 50% lag, veränderte sich das OB-Gesamtvolumen kaum. Es betrug in dieser gematchten Gruppe der Normosmiker  $121,09 \pm 29,98 \text{ mm}^3$  und war damit nur gering höher als in der ursprünglichen Kontrollgruppe, in der es bei  $120,03 \pm 31,51 \text{ mm}^3$  lag. Ein signifikanter Unterschied hinsichtlich des OB-Gesamtvolumens bestand damit zwischen den Gruppen der Normosmiker und gematchten Normosmiker nicht. Der signifikante Volumenunterschied ( $p < 0,1$ ) zwischen Norm- und Anosmikern blieb bestehen. Jedoch zeigte sich weiterhin keine signifikante Volumendifferenz zwischen Norm- und Hyposmikern sowie zwischen Hyp- und Anosmikern.

Der SDI-Wert hingegen, der in der nicht gematchten Gruppe  $33,2 \pm 4,4$  betrug, ist nach Matching der Normosmiker auf  $32,9 \pm 3,6$  abgefallen.

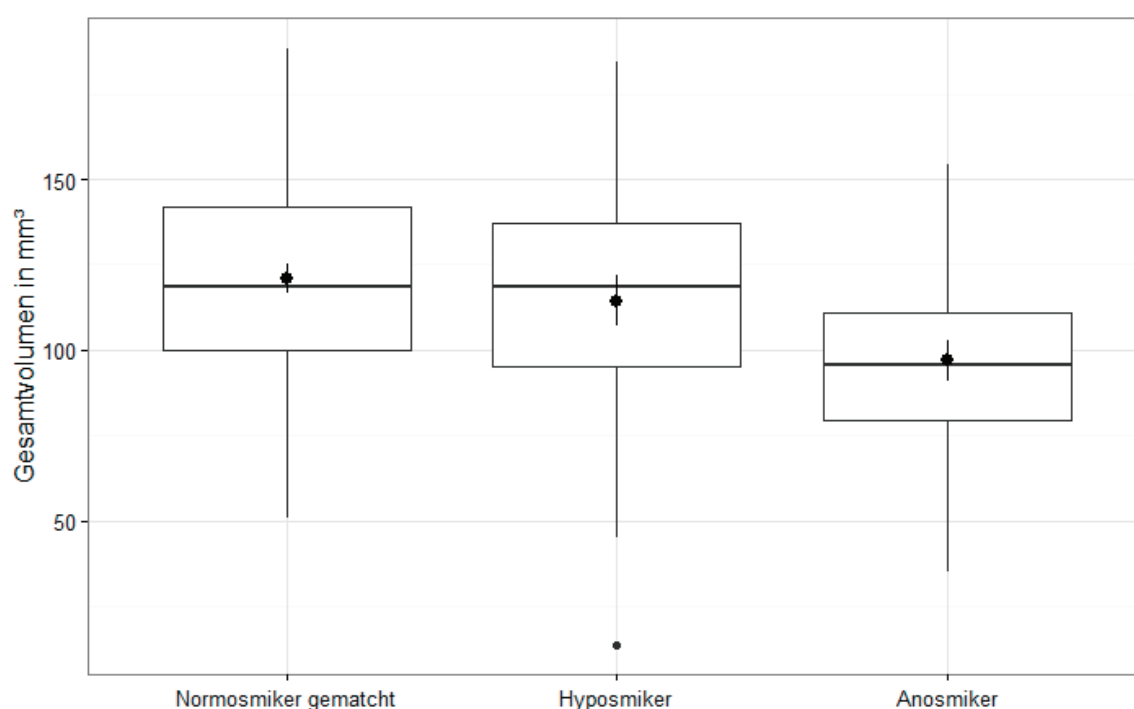


Abbildung 10: Übersicht über die OB-Gesamtvolumina in  $\text{mm}^3$  der Hyp- und Anosmiker sowie gematchten Normosmikern. Neben dem Median sind zusätzlich punktförmig die Mittelwerte der Volumina in den jeweiligen Gruppen dargestellt.

## 6 Diskussion

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, einen Zusammenhang zwischen Riechleistung und OB-Volumen an 3 Tesla-MRT-Datensätzen zu evaluieren. Dabei wurde von der Annahme ausgegangen, dass bei erniedrigter Riechleistung auch ein verringertes OB-Volumen vorliegt und somit Hyp- und Anosmiker ein kleineres OB-Volumen als Normosmiker aufweisen. Zusätzlich sollten weitere Faktoren wie Alter und Geschlecht auf ihren Einfluss auf das Volumen des OB geprüft werden. Grundlage bildeten kraniale 3 Tesla-MRT-Datensätze, die das Segmentieren des OB ermöglichten. Hier wurde die für die Segmentierung besonders geeignete CISS-Sequenz eingesetzt (Burmeister et al.). Folgendes konnte gezeigt werden:

- 1 Das OB-Volumen der Anosmiker ist im Vergleich zu den gemessenen Gesamtvolumina der Kontrollgruppe signifikant verringert.
- 2 In der Gruppe der Normosmiker hat das Alter keinen signifikanten Einfluss auf die Bulbusvolumina.
- 3 Normosmische Männer weisen ein signifikant höheres OB-Volumen auf als Frauen der gleichen Gruppe.

### 6.1 Untersuchungen zum Volumen des Bulbus olfactorius bei Normosmikern

In zahlreichen Untersuchungen konnte bisher gezeigt werden, dass der OB bei Riechstörungen verschiedener Genese und Ausprägung an Volumen verliert (Goektas et al. 2009, Haehner et al. 2008, Mueller et al. 2005a, Rombaux et al. 2009, Rombaux et al. 2010). Bisher waren alle diese Untersuchungen vorwiegend mit Hilfe von 1,5 Tesla-MRT-Geräten durchgeführt worden. Es ist bisher nicht bekannt, inwieweit 3 Tesla-MRT-Aufnahmen einen Benefit bezüglich der Genauigkeit der Volumenbestimmung bieten. Eine chinesische Arbeitsgruppe hatte dazu im September 2015 erste Ergebnisse veröffentlicht und das OB-Volumen bei gesunden Männern und Frauen verschiedener Altersklassen mit Hilfe eines 3 Tesla-MRT-Gerätes ermittelt (Hang et al. 2015). Männer hatten hier ein linkes und rechtes Volumen von je 85 mm<sup>3</sup> und 88 mm<sup>3</sup>, Frauen von 70 mm<sup>3</sup> und 71 mm<sup>3</sup>. Buschhüter et al. hatten 2008 in Untersuchungen von 125 zufällig ausgewählten Personen aller

Altersklassen ohne Angaben von eingeschränkten Riechleistungen ein OB-Volumen von 70 mm<sup>3</sup> links und 69 mm<sup>3</sup> rechts bei Männern sowie 64 mm<sup>3</sup> links bzw. 65 mm<sup>3</sup> rechts bei Frauen festgestellt (Buschhüter et al. 2008). Im Vergleich dazu lagen die Ergebnisse dieser Arbeit etwas niedriger mit 61 mm<sup>3</sup> links und 64 mm<sup>3</sup> rechts bei den männlichen sowie 57 mm<sup>3</sup> links und 56 mm<sup>3</sup> rechts bei den weiblichen Normosmikern. Es stellte sich die Frage, wie die Differenz in diesen drei Studien zu erklären ist. Stichprobengröße, verwendete MRT-Parameter oder Durchschnittsalter könnten eine Rolle spielen. Mit je 100 bis 125 eingeschlossenen Teilnehmern war die Größe der Stichproben vergleichbar. Mit einem Durchschnittsalter von 37 Jahren waren die Teilnehmer bei Buschhüter et al. im Schnitt sechs Jahre jünger als die Teilnehmer der vorliegenden Untersuchung. Die Altersabhängigkeit des OB-Volumens könnte somit als Erklärung dienen. Vergleicht man die Ergebnisse der aktuellen Arbeit mit jenen von Hang et al. bietet das Alter keine ausreichende Erklärung, da beide Gruppen ein Durchschnittsalter von 43 Jahren haben. Wie beschrieben, machen sich Alterseffekte aber erst nach dem 55. Lebensjahr deutlich in einer Volumenreduktion des OB bemerkbar.

Als weiterer Einflussfaktor müssen untersucherabhängige Unterschiede bei der Vermessung der Bulbi olfactorii diskutiert werden, da diese manuell durchgeführt wird. Buschhüter et al. versuchten diese Fehlerquelle auszuschalten, indem zwei Untersucher die OB vermaßen und die jeweiligen Ergebnisse gemittelt wurden. Zudem konnten Burmeister et al. in einer 2011 veröffentlichten Studie zeigen, dass zwei unabhängige Untersucher sehr ähnliche Messergebnisse erzielen, sodass man davon ausgehen kann, dass die manuelle Vermessung keinen Einfluss auf die Ergebnisse hat (Burmeister et al. 2011).

Um Normwerte für das Volumen des OB bei Männern und Frauen verschiedener Altersklassen festzulegen, fehlen aktuell 3 Tesla-MRT-Studien mit einer größeren Teilnehmeranzahl. Auch lässt sich anhand der bisher vorliegenden Studien nicht sagen, inwieweit Untersuchungen hinsichtlich des OB-Volumens mit einem 3 Tesla-MRT-Gerät den 1,5 Tesla-MRT-Geräten überlegen sind. Einerseits kann mit zunehmender Magnetfeldstärke durch den Signalgewinn bei verbesserter SNR die Bildgebung optimiert werden, indem die räumliche Auflösung erhöht oder die Aquisitionszeit verkürzt werden, was auch eine Reduktion des physiologischen Rauschens mit sich bringt. Andererseits führt die erhöhte Magnetfeldstärke jedoch zu einer vierfach erhöhten Energiedeposition, sodass das Limit der spezifischen

Absorptionsrate als ein Maß für die pro Zeiteinheit aufgenommene Energie früher erreicht wird und damit eine Weiterführung der Untersuchung nicht mehr möglich ist. Weiterhin kommt es bei höheren Magnetfeldstärken zu unterschiedlichen Veränderungen der Relaxationszeiten in Abhängigkeit vom Gewebe. Besonders im Hochfeld können verkürzte Relaxationszeiten durch Signalabfälle zu Verlusten von Bildinformationen führen und Artefakte begünstigen (Baudendistel et al. 2004). Anhand der aktuellen Studienergebnisse kann man somit nicht sagen, inwieweit Untersuchungen durchgeführt mit 3 Tesla-MRT-Geräten die genaueren Ergebnisse liefern und so zur Festlegung von Normwerten des OB-Volumens herangezogen werden können.

### **6.1.1 Einflussfaktor Geschlecht**

Die bisher vorliegenden Studien zur Bulbusvolumetrie konnten eine signifikante Volumendifferenz zwischen Männern und Frauen nachweisen. Frauen aller Altersstufen weisen beidseits kleinere OB Volumina auf, obwohl ihre Riechleistungen, gemessen an den erzielten SDI-Werten, dem Riechvermögen der Männer überlegen sind (Yousem et al. 1998). Das konnte auch in dieser Studie bestätigt werden. In der Gruppe der Normosmiker lag der SDI-Wert der weiblichen Teilnehmer im Schnitt um zwei Punkte höher als der der männlichen. Als Grund für die geringeren OB-Volumina der Frauen könnte der allgemeine Unterschied zwischen männlichen und weiblichen Gehirnvolumina angeführt werden. Schon 1978 zeigte Dekaban, dass das Gewicht männlicher Gehirne das der weiblichen um 9,8 % übersteigt (Dekaban 1978).

Dass Frauen jedoch trotzdem bessere SDI-Werte erreichen, könnte daran liegen, dass sie im OB über eine höhere Gesamtanzahl an Neuronen und Zellen insgesamt verfügen (Oliveira-Pinto et al. 2014).

### **6.1.2 Einflussfaktor Alter**

Betrachtet man die Ergebnisse der vorliegenden Studie in den einzelnen Altersstufen, gab es in der Gruppe der Normosmiker keinen Unterschied, wenn man die OB-Volumina der 18- bis 35jährigen und 35- bis 55jährigen verglich. Erst bei den über 55jährigen Kontrollpersonen war ein deutlicher Rückgang des OB-Volumens zu verzeichnen. Ähnliche Ergebnisse erzielten auch Buschhüter et al. 2008 anhand von 1,5 Tesla-MRT-Datensätze. Hier waren bis zum einschließlich 4. Lebensjahrzehnt die Volumina des OB bei Männern und Frauen stabil, erst in der 6. und 7. Dekade kam es

zum Volumenabfall (Buschhüter et al. 2008). Parallel zum Rückgang des OB-Volumens beschrieben Buschhüter et al. auch eine Abnahme der Riechleistung gemessen am SDI-Wert. Dies konnte in der vorliegenden Studie in der Gruppe der Normosmiker ebenso nachgewiesen werden.

Bezüglich der Ursachen des altersabhängigen Volumenrückganges des OB sowie der abnehmenden Riechleistung mit zunehmendem Alter werden verschiedene Mechanismen diskutiert. Auf peripherer Ebene könnte eine reduzierte Beweglichkeit der Kinozilien, eine veränderte Zusammensetzung des Mukus bei verringertem Hydratationsstatus und eine verringerte Durchblutung der Submukosa sowohl die Geruchswahrnehmung und -adaptation als auch die Resensibilisierung, die durch den Abtransport der Duftmoleküle bestimmt wird, negativ beeinflussen (Rawson 2006). Auch eine mit zunehmendem Alter auftretende Verkleinerung des olfaktorischen Epithels sowie dessen Umwandlung in respiratorisches Epithel wurden in einer post mortem durchgeführten Studie entdeckt (Paik et al. 1992). Der somit herabgesetzte Input könnte für eine Abnahme des OB-Volumens verantwortlich sein. Auf zentraler Ebene hingegen lässt sich die Abnahme des OB-Volumens durch den Verlust von durchschnittlich 520 Mitralzellen jährlich erklären. Dies konnten Bhatnagar et al. bereits 1987 bei Untersuchungen des OB im Rahmen von Autopsien nachweisen und beschrieben zusätzlich, dass sich das OB-Volumen mit steigendem Alter jährlich im Schnitt um  $0,19 \text{ mm}^3$  reduziert (Bhatnagar et al. 1987). Weiterhin spielen Strukturveränderung des OB eine Rolle, wenn man Ursachen für die abnehmende Riechleistung betrachtet. Immunhistochemische Untersuchungen zeigten, dass es nicht nur bei Alzheimer Patienten sondern auch bei 86% der Kontrollpersonen mit zunehmendem Alter zur Ablagerung von neurofibrillären Tangles in den Mitralzellen kommt (Kovacs et al. 1999).

## **6.2 Untersuchungen zum Volumen des OB bei Hyp- und Anosmikern**

Bereits 1996 veröffentlichten Yousem et al. eine Studie mit 25 Patienten mit posttraumatischer Einschränkung oder Verlust der Riechleistung, in der sie zeigen konnten, dass das OB-Volumen bei Anosmie deutlich verringert ist (Yousem et al. 1996b). 2005 bestätigten Mueller et al. diese Ergebnisse, indem sie eine Untersuchung mit 31 Patienten veröffentlichten, die an postinfektiöser oder posttraumatischer Hyp- oder Anosmie litten. Auch hier zeigten sich in den Messungen signifikante Abnahmen des OB-Volumens (Mueller et al. 2005a). Rombaux et al. präsentierten 2006 ähnliche

Ergebnisse. Auch hier konnte gezeigt werden, dass bei abnehmender Riechleistung, in diesem Falle postentzündlich, das OB-Volumen abnimmt. 26 Patienten waren in diese Studie eingeschlossen worden (Rombaux et al. 2006b). Rombaux et al. bestätigten diese Ergebnisse 2006 und 2008 auch bei Patienten mit eingeschränkten Riechleistungen nach traumatischen Ereignissen oder chronisch-sinunasalen Erkrankungen (Rombaux et al. 2006a, Rombaux et al. 2008).

Alle Daten aus den vorgenannten Untersuchungen sind mit Hilfe von 1,5 Tesla-MRT-Geräten erhoben worden. Nun konnten anhand von Aufnahmen eines 3 Tesla-MRT-Gerätes bisherige Ergebnisse bestätigt werden. Mit Abnahme der Riechleistung, evaluiert durch Sniffin' Sticks Test, sinkt auch das Volumen des OB. Bei Anosmikern ist es signifikant geringer als bei Kontrollpersonen.

Jedoch konnte bei der Untersuchung des OB-Volumens bei Norm- und Hyposmikern zwar gezeigt werden, dass das OB-Gesamtvolumen der Hyposmiker verringert ist im Vergleich zu Normalpersonen, diese Differenz erwies sich allerdings im Gegensatz zu bisher vorliegenden Studien als nicht signifikant. Auch die Volumendifferenz zwischen Hyp- und Anosmikern zeigte keine signifikanten Werte. Als mögliche Ursache hierfür muss der große Unterschied hinsichtlich der Zahl der eingeschlossenen Personen in die jeweiligen Gruppen diskutiert werden. 22 bis 36 Patienten wurden jeweils in die o.g. Studien eingeschlossen. Damit waren es deutlich weniger als in der vorliegenden Untersuchung, durchgeführt an 50 Hyp- bzw. Anosmikern. Doch vor allem die Größe der Kontrollgruppe unterschied sich deutlich von den bisher vorliegenden Studien. Während Yousem et al. und Rombaux et al. in der 2006 veröffentlichten Studie keine Kontrollpersonen eingeschlossen hatten, nahmen bei den Untersuchungen von Mueller et al. und Rombaux et al. 2008 jeweils 17 beziehungsweise 16 Kontrollpersonen teil. Der Stichprobenumfang der Normosmiker überstieg in dieser Untersuchung den der Hyp- und Anosmiker deutlich, sodass weitere Untersuchungen an einem größeren Patientenkollektiv eventuell andere Ergebnisse liefern würden.

Die Volumenreduktion bei verringertem Input wird verursacht durch die hohe Plastizität des OB. Shiga et al. veröffentlichten 2013 eine Studie, in der sie zeigen konnten, dass der Transport von nasal appliziertem Thallium-201 zum OB bei erniedrigter Riechleistung und vermindertem OB-Volumen deutlich verringert ist im Vergleich zu Normalpersonen, sodass bei Einschränkungen der Riechfunktion von einem reduzierten Input vom ORN zum OB ausgegangen werden muss (Shiga et al. 2013). In einem Tierversuch mit Ratten konnte zudem nachgewiesen werden, dass sich das



OB-Volumen nach Verschluss eines Nasenloches innerhalb von 30 Tagen deutlich reduziert (Cummings und Brunjes 1997). Aufgrund der hohen Plastizität des OB ist jedoch auch eine Zunahme des Volumens bei Verbesserung der Riechleistung zu beobachten. Dies zeigte sich bei Patienten, die an einer chronischen Rhinosinusitis litten und nach Behandlung dieser neben einer verbesserten Riechleistung auch einen größenprogreredienten OB aufwiesen (Gudziol et al. 2009). Weitere Studien, die diese Beobachtungen mit Hilfe eines 3 Tesla-MRT-Gerätes bestätigen, stehen bislang aus.

### **6.3 Einfluss des Matchings auf die Ergebnisse**

Da erworbene Einschränkungen der Riechleistung meist ältere Patienten betreffen (Murphy et al. 2002, Landis et al. 2004), waren die eingeschlossenen Hyp- und Anosmiker mit im Mittel 48,8 Jahren auch älter als der Durchschnitt der Kontrollpersonen mit 43,5 Jahren. Ausschlaggebend dafür waren die Anosmiker, die bis auf eine Patientin älter als 40 und im Schnitt 54,4 Jahre erreicht hatten. Da, wie oben gezeigt, das OB-Volumen im Alter auch ohne erworbene Einschränkungen der Riechleistung abnimmt, kann man davon ausgehen, dass bei jüngeren Teilnehmern höhere Werte gemessen worden wären. So war in der Gruppe der Normosmiker schon aufgrund des geringeren Durchschnittsaltes mit höheren OB-Volumina zu rechnen. Als weiterer Einflussfaktor muss das Geschlechtsverhältnis in den beiden Kollektiven betrachtet werden. Während die Gruppe der Normosmiker zu 44,4% aus Frauen und 55,6% aus Männern bestand, war das Verhältnis bei den Patienten mit je 25 Teilnehmern ausgeglichen. Männer weisen erfahrungsgemäß ein größeres Gesamtvolumen des OB auf, sodass der höhere Männeranteil in der Gruppe der Normosmiker zu einem höheren durchschnittlichen Gesamtvolumen führt.

Um die beiden Einflussfaktoren Geschlecht und Alter auszuschalten, wurden die Normosmiker nach Alter und Geschlecht der Patientengruppe angepasst, sodass das Durchschnittsalter von 43,5 auf 48,4 Jahre anstieg und der Männeranteil ebenso wie in der Patientengruppe bei 50% lag. Jedoch führte dies nicht, wie eigentlich erwartet, zu einem Abfall des OB-Gesamtvolumens, sondern zu einem geringen Anstieg. Diese Volumendifferenz in beiden Gruppen erwies sich allerdings als nicht signifikant. Eine Erklärung für diesen fehlenden Einfluss von Alter und Geschlecht bietet die Tatsache, dass in dieser Studie kein signifikanter Einfluss des Alters auf das OB-Gesamtvolumen bei Kontrollpersonen nachgewiesen werden konnte. Das Geschlecht hingegen zeigte einen signifikanten Einfluss, dieser schien jedoch nicht ausreichend zu sein, um das

OB-Gesamtvolumen in der gematchten Gruppe der Normosmiker wesentlich zu beeinflussen. Somit kann man auch davon ausgehen, dass die Altersdifferenz zwischen den einzelnen Gruppen und die unterschiedliche Zusammensetzung hinsichtlich der Geschlechterverteilung keinen entscheidenden Einflussfaktor auf die Ergebnisse der vorliegenden Studie bot.

#### **6.4 Schwierigkeiten und Grenzen der Studie**

Während eine große Gruppe an Normosmikern in die Studie eingeschlossen werden konnte, war es schwierig, ausreichend Hyp- und Anosmiker gewinnen zu können. Mit 22 Anosmikern und 28 Hyposmikern waren diese beiden Kollektive deutlich kleiner als die 108 eingeschlossenen Vergleichspersonen. So führte eine weitere Unterteilung in Altersgruppen beispielsweise dazu, dass nur ein Anosmiker zwischen 18 und 35 Jahren und ein Hyposmiker über 55 Jahren teilgenommen hat. Sinnvolle Subgruppenanalysen sind bei dieser Zahl nicht möglich.

Weiterhin muss berücksichtigt werden, dass das Hirnvolumen durch einige Faktoren beeinflusst wird. Nicht nur der aktuelle Hormonstatus (Grant et al. 1988, Hagemann et al. 2011), sondern auch der Ernährungszustand (Doraiswamy et al. 1991) und insbesondere der gerade vorliegende Hydrationsstatus (Duning et al. 2005) wirken sich kurzfristig auf das Hirnvolumen und damit auch auf das Volumen des OB aus. Dies sind Einflussfaktoren, die schwer zu evaluieren und damit auch nicht auszuschalten sind.

#### **6.5 Schlussfolgerungen**

Zusammenfassend konnte diese Studie basierend auf 3 Tesla-MRT-Datensätzen bestätigen, dass das OB-Volumen abhängig von der Riechleistung sowie dem Geschlecht ist. Ein signifikanter Einfluss des Alters konnte am untersuchten Kollektiv jedoch nicht nachgewiesen werden. Es zeigte sich ein signifikanter Volumenunterschied des OB zwischen Norm- und Anosmikern. Jedoch zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Norm- und Hyposmikern sowie Hyp- und Anosmikern. Es sind weitere Studien an größeren Probanden- und Patientenkollektiven erforderlich, um alters- und geschlechtsabhängige Normwerte für die Bulbusvolumetrie von 3 Tesla-MRT-Datensätzen zu definieren.

## 7 Anhang

### 7.1 Literaturverzeichnis

- AWMF. 2016. Leitlinie zu Riech- und Schmeckstörungen 0 17/ 0 50. URL: [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/017-050l\\_S2k\\_Riech-und-Schmeckst%C3%B6rungen\\_2017-03.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/017-050l_S2k_Riech-und-Schmeckst%C3%B6rungen_2017-03.pdf)
- Adam Y, Mizrahi A. 2010. Circuit formation and maintenance--perspectives from the mammalian olfactory bulb. *Curr Opin Neurobiol*, 20 (1):134-140.
- Baudendistel KT, Heverhagen JT, Knopp MV. 2004. Clinical MR at 3 Tesla: current status. *Radiologe*, 44 (1):11-18.
- Bartlett MS. 1937. Properties of Sufficiency and Statistical Tests. *Proceedings of the Royal Society of London Series A - Mathematical and Physical Sciences*, 160 (901):268-282.
- Bhatnagar KP, Kennedy RC, Baron G, Greenberg RA. 1987. Number of mitral cells and the bulb volume in the aging human olfactory bulb: a quantitative morphological study. *Anat Rec*, 218 (1):73-87.
- Blomqvist EH, Bramerson A, Stjarne P, Nordin S. 2004. Consequences of olfactory loss and adopted coping strategies. *Rhinology*, 42 (4):189-194.
- Bramerson A, Nyman J, Nordin S, Bende M. 2013. Olfactory loss after head and neck cancer radiation therapy. *Rhinology*, 51 (3):206-209.
- Bramerson A, Johansson L, Ek L, Nordin S, Bende M. 2004. Prevalence of olfactory dysfunction: the skovde population-based study. *Laryngoscope*, 114 (4):733-737.
- Buck L, Axel R. 1991. A novel multigene family may encode odorant receptors: a molecular basis for odor recognition. *Cell*, 65 (1):175-187.
- Burmeister HP, Baltzer PA, Moslein C, Bitter T, Gudziol H, Dietzel M, Guntinas-Lichius O, Kaiser WA. 2011. Reproducibility and repeatability of volumetric measurements for olfactory bulb volumetry: which method is appropriate? An update using 3 Tesla MRI. *Acad Radiol*, 18 (7):842-849.
- Buschhuter D, Smitka M, Puschmann S, Gerber JC, Witt M, Abolmaali ND, Hummel T. 2008. Correlation between olfactory bulb volume and olfactory function. *Neuroimage*, 42 (2):498-502.
- Cummings DM, Brunjes PC. 1997. The effects of variable periods of functional deprivation on olfactory bulb development in rats. *Exp Neurol*, 148 (1):360-366.
- Curtis MA, Kam M, Nannmark U, Anderson MF, Axell MZ, Wikkelsø C, Holtas S, van Roon-Mom WM, Bjork-Eriksson T, Nordborg C, Frisen J, Dragunow M, Faull RL, Eriksson PS. 2007. Human neuroblasts migrate to the olfactory bulb via a lateral ventricular extension. *Science*, 315 (5816):1243-1249.

- Damm M, Temmel A, Welge-Lussen A, Eckel HE, Kreft MP, Klussmann JP, Gudziol H, Huttenbrink KB, Hummel T. 2004. [Olfactory dysfunctions. Epidemiology and therapy in Germany, Austria and Switzerland]. *HNO*, 52 (2):112-120.
- Dekaban AS. 1978. Changes in brain weights during the span of human life: relation of brain weights to body heights and body weights. *Ann Neurol*, 4 (4):345-356.
- Doraiswamy PM, Krishnan KR, Boyko OB, Husain MM, Figiel GS, Palese VJ, Escalona PR, Shah SA, McDonald WM, Rockwell WJ, et al. 1991. Pituitary abnormalities in eating disorders: further evidence from MRI studies. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 15 (3):351-356.
- Duning T, Kloska S, Steinstrater O, Kugel H, Heindel W, Knecht S. 2005. Dehydration confounds the assessment of brain atrophy. *Neurology*, 64 (3):548-550.
- Farbman AI. 1990. Olfactory neurogenesis: genetic or environmental controls? *Trends Neurosci*, 13 (9):362-365.
- Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. 1975. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*, 12 (3):189-198.
- Frings S. 2001. Chemoelectrical signal transduction in olfactory sensory neurons of air-breathing vertebrates. *Cell Mol Life Sci*, 58 (4):510-519.
- Goektas O, Fleiner F, Sedlmaier B, Bauknecht C. 2009. Correlation of olfactory dysfunction of different etiologies in MRI and comparison with subjective and objective olfactometry. *Eur J Radiol*, 71 (3):469-473.
- Grant R, Condon B, Lawrence A, Hadley DM, Patterson J, Bone I, Teasdale GM. 1988. Is cranial CSF volume under hormonal influence? An MR study. *J Comput Assist Tomogr*, 12 (1):36-39.
- Gudziol V, Buschhüter D, Abolmaali N, Gerber J, Rombaux P, Hummel T. 2009. Increasing olfactory bulb volume due to treatment of chronic rhinosinusitis--a longitudinal study. *Brain*, 132 (Pt 11):3096-3101.
- Haehner A, Rodewald A, Gerber JC, Hummel T. 2008. Correlation of olfactory function with changes in the volume of the human olfactory bulb. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 134 (6):621-624.
- Hagemann G, Ugur T, Schleussner E, Mentzel HJ, Fitzek C, Witte OW, Gaser C. 2011. Changes in brain size during the menstrual cycle. *PLoS One*, 6 (2):e14655.
- Hang W, Liu G, Han T, Zhang J, Zhang Q. 2015. [A correlation study on olfactory bulb volumes with ages and olfactory function in healthy adults]. *Zhonghua Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi*, 50 (9):744-748.
- Hummel T, Nordin S. 2005. Olfactory disorders and their consequences for quality of life. *Acta Otolaryngol*, 125 (2):116-121.

- Hummel T, Kobal G, Gudziol H, Mackay-Sim A. 2007. Normative data for the "Sniffin' Sticks" including tests of odor identification, odor discrimination, and olfactory thresholds: an upgrade based on a group of more than 3,000 subjects. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 264 (3):237-243.
- Hummel T, Sekinger B, Wolf SR, Pauli E, Kobal G. 1997. 'Sniffin' sticks': olfactory performance assessed by the combined testing of odor identification, odor discrimination and olfactory threshold. *Chem Senses*, 22 (1):39-52.
- Hummel T, Rissom K, Reden J, Hahner A, Weidenbecher M, Huttenbrink KB. 2009. Effects of olfactory training in patients with olfactory loss. *Laryngoscope*, 119 (3):496-499.
- Hummel T, Welge-Lüssen A. 2008. Riech- und Schmeckstörungen. Stuttgart: Thieme.
- Imai T. 2014. Construction of functional neuronal circuitry in the olfactory bulb. *Semin Cell Dev Biol*, 35C:180-188.
- Kauffmann G, Sauer R, Weber W. 2006. Radiologie. München: Elsevier.
- Katzenschlager R, Lees AJ. 2004. Olfaction and Parkinson's syndromes: its role in differential diagnosis. *Curr Opin Neurol*, 17 (4):417-423.
- Kobal G, Hummel T, Sekinger B, Barz S, Roscher S, Wolf S. 1996. "Sniffin' sticks": screening of olfactory performance. *Rhinology*, 34 (4):222-226.
- Kobal G, Klimek L, Wolfensberger M, Gudziol H, Temmel A, Owen CM, Seeber H, Pauli E, Hummel T. 2000. Multicenter investigation of 1,036 subjects using a standardized method for the assessment of olfactory function combining tests of odor identification, odor discrimination, and olfactory thresholds. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 257 (4):205-211.
- Kovacs T, Cairns NJ, Lantos PL. 1999. beta-amyloid deposition and neurofibrillary tangle formation in the olfactory bulb in ageing and Alzheimer's disease. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 25 (6):481-491.
- Landis BN, Konnerth CG, Hummel T. 2004. A study on the frequency of olfactory dysfunction. *Laryngoscope*, 114 (10):1764-1769.
- Lange B, Holst R, Thilsing T, Baelum J, Kjeldsen A. 2013. Quality of life and associated factors in persons with chronic rhinosinusitis in the general population: a prospective questionnaire and clinical cross-sectional study. *Clin Otolaryngol*, 38 (6):474-480.
- Mandairon N, Linster C. 2009. Odor perception and olfactory bulb plasticity in adult mammals. *J Neurophysiol*, 101 (5):2204-2209.
- Maresh A, Rodriguez Gil D, Whitman MC, Greer CA. 2008. Principles of glomerular organization in the human olfactory bulb--implications for odor processing. *PLoS One*, 3 (7):e2640.

- Mattes RD, Cowart BJ, Schiavo MA, Arnold C, Garrison B, Kare MR, Lowry LD. 1990. Dietary evaluation of patients with smell and/or taste disorders. *Am J Clin Nutr*, 51 (2):233-240.
- Mueller A, Rodewald A, Reden J, Gerber J, von Kummer R, Hummel T. 2005a. Reduced olfactory bulb volume in post-traumatic and post-infectious olfactory dysfunction. *Neuroreport*, 16 (5):475-478.
- Mueller A, Abolmaali ND, Hakimi AR, Gloeckler T, Herting B, Reichmann H, Hummel T. 2005b. Olfactory bulb volumes in patients with idiopathic Parkinson's disease a pilot study. *J Neural Transm*, 112 (10):1363-1370.
- Murphy C, Schubert CR, Cruickshanks KJ, Klein BE, Klein R, Nondahl DM. 2002. Prevalence of olfactory impairment in older adults. *JAMA*, 288 (18):2307-2312.
- Negoias S, Pietsch K, Hummel T. 2016. Changes in olfactory bulb volume following lateralized olfactory training. *Brain Imaging Behav*.
- Oliveira-Pinto AV, Santos RM, Coutinho RA, Oliveira LM, Santos GB, Alho AT, Leite RE, Farfel JM, Suemoto CK, Grinberg LT, Pasqualucci CA, Jacob-Filho W, Lent R. 2014. Sexual dimorphism in the human olfactory bulb: females have more neurons and glial cells than males. *PLoS One*, 9 (11):e111733.
- Paik SI, Lehman MN, Seiden AM, Duncan HJ, Smith DV. 1992. Human olfactory biopsy. The influence of age and receptor distribution. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 118 (7):731-738.
- Ponsen MM, Stoffers D, Booij J, van Eck-Smit BL, Wolters E, Berendse HW. 2004. Idiopathic hyposmia as a preclinical sign of Parkinson's disease. *Ann Neurol*, 56 (2):173-181.
- Powell TP, Cowan WM, Raisman G. 1965. The central olfactory connexions. *J Anat*, 99 (Pt 4):791-813.
- Probst R, Grevers G, Iro H. 2008. Hals-Nasen-Ohrenheilkunde Stuttgart: Thieme.
- Rawson NE. 2006. Olfactory loss in aging. *Sci Aging Knowledge Environ*, 2006 (5):pe6.
- Reden J, Mueller A, Mueller C, Konstantinidis I, Frasnelli J, Landis BN, Hummel T. 2006. Recovery of olfactory function following closed head injury or infections of the upper respiratory tract. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 132 (3):265-269.
- Rombaux P, Duprez T, Hummel T. 2009. Olfactory bulb volume in the clinical assessment of olfactory dysfunction. *Rhinology*, 47 (1):3-9.
- Rombaux P, Potier H, Bertrand B, Duprez T, Hummel T. 2008. Olfactory bulb volume in patients with sinonasal disease. *Am J Rhinol*, 22 (6):598-601.



- Rombaux P, Potier H, Markessis E, Duprez T, Hummel T. 2010. Olfactory bulb volume and depth of olfactory sulcus in patients with idiopathic olfactory loss. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 267 (10):1551-1556.
- Rombaux P, Huart C, Deggouj N, Duprez T, Hummel T. 2012. Prognostic value of olfactory bulb volume measurement for recovery in postinfectious and posttraumatic olfactory loss. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 147 (6):1136-1141.
- Rombaux P, Mouraux A, Bertrand B, Nicolas G, Duprez T, Hummel T. 2006a. Retronasal and orthonasal olfactory function in relation to olfactory bulb volume in patients with posttraumatic loss of smell. *Laryngoscope*, 116 (6):901-905.
- Rombaux P, Mouraux A, Bertrand B, Nicolas G, Duprez T, Hummel T. 2006b. Olfactory function and olfactory bulb volume in patients with postinfectious olfactory loss. *Laryngoscope*, 116 (3):436-439.
- Santos DV, Reiter ER, DiNardo LJ, Costanzo RM. 2004. Hazardous events associated with impaired olfactory function. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 130 (3):317-319.
- Savic I, Gulyas B, Larsson M, Roland P. 2000. Olfactory functions are mediated by parallel and hierarchical processing. *Neuron*, 26 (3):735-745.
- Schriever VA, Reither N, Gerber J, Iannilli E, Hummel T. 2013. Olfactory bulb volume in smokers. *Exp Brain Res*, 225 (2):153-157.
- Segovia S, Orensanz LM, Valencia A, Guillamon A. 1984. Effects of sex steroids on the development of the accessory olfactory bulb in the rat: a volumetric study. *Brain Res*, 318 (2):312-314.
- Seiden AM. 2004. Postviral olfactory loss. *Otolaryngol Clin North Am*, 37 (6):1159-1166.
- Serby M, Corwin J, Conrad P, Rotrosen J. 1985. Olfactory dysfunction in Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *Am J Psychiatry*, 142 (6):781-782.
- Shiga H, Taki J, Washiyama K, Yamamoto J, Kinase S, Okuda K, Kinuya S, Watanabe N, Tonami H, Koshida K, Amano R, Furukawa M, Miwa T. 2013. Assessment of olfactory nerve by SPECT-MRI image with nasal thallium-201 administration in patients with olfactory impairments in comparison to healthy volunteers. *PLoS One*, 8 (2):e57671.
- Stevens DA, Lawless HT. 1981. Age-related changes in flavor perception. *Appetite*, 2 (2):127-136.
- Sugiura M, Aiba T, Mori J, Nakai Y. 1998. An epidemiological study of postviral olfactory disorder. *Acta Otolaryngol Suppl*, 538:191-196.
- Suzuki M, Saito K, Min WP, Vladau C, Toida K, Itoh H, Murakami S. 2007. Identification of viruses in patients with postviral olfactory dysfunction. *Laryngoscope*, 117 (2):272-277.

- Temmel AF, Quint C, Schickinger-Fischer B, Klimek L, Stoller E, Hummel T. 2002. Characteristics of olfactory disorders in relation to major causes of olfactory loss. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 128 (6):635-641.
- Thomann PA, Dos Santos V, Toro P, Schonknecht P, Essig M, Schroder J. 2009. Reduced olfactory bulb and tract volume in early Alzheimer's disease--a MRI study. *Neurobiol Aging*, 30 (5):838-841.
- Trepel M. 2012. *Neuroanatomie - Struktur und Funktion*. München: Elsevier.
- Turetsky BI, Moberg PJ, Yousem DM, Doty RL, Arnold SE, Gur RE. 2000. Reduced olfactory bulb volume in patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 157 (5):828-830.
- Vassar R, Chao SK, Sitcheran R, Nunez JM, Vosshall LB, Axel R. 1994. Topographic organization of sensory projections to the olfactory bulb. *Cell*, 79 (6):981-991.
- Welge-Lussen A, Wolfensberger M. 2006. Olfactory disorders following upper respiratory tract infections. *Adv Otorhinolaryngol*, 63:125-132.
- Westfall PH. 1997. Multiple Testing of General Contrasts Using Logical Constraints and Correlations. *Journal of the American Statistical Association*, 92 (437):299-306.
- Yousem DM, Geckle RJ, Bilker WB, Doty RL. 1998. Olfactory bulb and tract and temporal lobe volumes. Normative data across decades. *Ann N Y Acad Sci*, 855:546-555.
- Yousem DM, Geckle RJ, Bilker W, McKeown DA, Doty RL. 1996a. MR evaluation of patients with congenital hyposmia or anosmia. *AJR Am J Roentgenol*, 166 (2):439-443.
- Yousem DM, Geckle RJ, Bilker WB, McKeown DA, Doty RL. 1996b. Posttraumatic olfactory dysfunction: MR and clinical evaluation. *AJNR Am J Neuroradiol*, 17 (6):1171-1179.
- Zou DJ, Chesler A, Firestein S. 2009. How the olfactory bulb got its glomeruli: a just so story? *Nat Rev Neurosci*, 10 (8):611-618.



## 7.2 Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abbildung 1:	CISS-Sequenz mit manueller Markierung des rechten (gelb) und linken (rosa) OB in der koronaren Schnittebene, gut abgegrenzt durch hyperintensiven Liquor.....	21
Abbildung 2:	Manuelle Markierung des rechten (gelb) und linken (rosa) OB. Sprunghafte Volumenverkleinerung vor dem Übergang des OB in den Tractus olfactorius. ....	21
Abbildung 3:	3D Darstellung des rechten (grün) und linken (lila) OB. ....	22
Abbildung 4:	Übersicht über die erreichten altersabhängigen SDI-Werte in den einzelnen Gruppen. Neben dem Median sind zusätzlich punktförmig die Mittelwerte der SDI-Werte in den jeweiligen Gruppen dargestellt. ....	24
Abbildung 5:	Übersicht über die OB-Gesamtvolumina in mm <sup>3</sup> in den einzelnen Gruppen. Neben dem Median sind zusätzlich punktförmig die Mittelwerte der Volumina in den jeweiligen Gruppen dargestellt. ...	26
Abbildung 6:	Überblick über die gemessenen OB-Gesamtvolumina in mm <sup>3</sup> in Korrelation zu den erreichten SDI-Werten. Die Punkte entsprechen je einem Studienteilnehmer. Die blaue Gerade zeigt die Regressionsgerade, grau schraffiert ist das Konfidenzintervall dargestellt. Der Regressionskoeffizient beträgt $\beta=0,74$ , der p-Wert liegt bei $p<0,01$ . ....	27
Abbildung 7:	Geschlechtsspezifischer Überblick über die gemessenen OB-Gesamtvolumina in mm <sup>3</sup> in Korrelation zu den erreichten SDI-Werten. Die Punkte entsprechen je einem Normosmiker. Die Geraden zeigen die Regressionsgeraden, grau schraffiert sind die Konfidenzintervalle dargestellt. Der Regressionskoeffizient beträgt $\beta=-13,61$ , der p-Wert liegt bei $p<0,1$ . ....	28
Abbildung 8:	Darstellung der OB-Gesamtvolumina in mm <sup>3</sup> der Normosmiker in Korrelation zum Alter. Die Gerade zeigt die Regressionsgerade, grau schraffiert ist das Konfidenzintervall dargestellt. Der Regressionskoeffizient beträgt $\beta=-0,25$ , der p-Wert liegt bei $p>0,1$ . ....	28
Abbildung 9:	Überblick über die erreichten SDI-Werte der Normosmiker in Korrelation zum Alter. Die Gerade zeigt die Regressionsgerade, grau	

schraffiert ist das Konfidenzintervall dargestellt. Der Regressionskoeffizient beträgt  $\beta = -0,17$ , der p-Wert liegt bei  $p < 0,01$ .

..... 29

29Abbildung 10: Übersicht über die OB-Gesamtvolumina in  $\text{mm}^3$  der Hyp- und Anosmiker sowie gematchten Normosmikern. Neben dem Median sind zusätzlich punktförmig die Mittelwerte der Volumina in den jeweiligen Gruppen dargestellt. .... 30

Tabelle 1: Altersabhängige SDI-Richtwerte für Norm-, Hyp- und Anosmie nach Hummel et al. 2007. .... 19

Tabelle 2: Tabellarische Darstellung der eingeschlossenen Anosmiker, inklusive Alter, Geschlecht, SDI-Werte sowie OB-Volumina in  $\text{mm}^3$ . .... 46

Tabelle 3: Tabellarische Darstellung der eingeschlossenen Hyposmiker, inkl. Alter, Geschlecht, SDI-Werten sowie OB-Volumina in  $\text{mm}^3$ . .... 47

Tabelle 4: Tabellarische Darstellung der eingeschlossenen Normosmiker inkl. Alter, Geschlecht, SDI-Werten und OB-Volumina in  $\text{mm}^3$ . Die mit „\*“ markierten Personen wurden in die gematchte Gruppe der Normosmiker eingeschlossen. .... 48

### 7.3 Patientencharakteristika

#### 7.3.1 Übersicht über die eingeschlossenen Anosmiker

Pat.nr.	Alter	Geschlecht	SDI	Gesamtvolumen	Volumen links	Volumen rechts
1	46	m	0	110,81	51,59	59,22
2	58	w	4	127,36	67,74	59,62
3	53	m	5	101,84	54,21	47,62
4	59	w	6	72,00	34,25	37,75
5	71	w	9	97,45	47,18	50,27
6	63	m	10	111,20	45,02	66,18
7	49	m	10	102,51	49,94	52,57
8	50	m	11	121,75	59,08	62,67
9	59	w	8	94,10	47,57	46,53
10	67	m	14	149,29	77,32	71,98
11	57	w	14	79,51	45,81	33,70
12	46	w	15	79,24	35,22	44,02
13	73	w	13	67,57	32,20	35,37
14	20	w	10	72,71	36,13	36,58
15	62	w	12	72,61	31,94	40,67
16	55	w	6	91,72	41,29	50,43
17	59	w	7	79,85	40,45	39,40
18	74	m	10	84,41	43,25	41,16
19	46	m	5	154,25	68,71	85,55
20	47	m	12	35,04	21,07	13,98
21	40	w	0	98,56	56,11	42,45
22	42	m	13	130,07	69,70	60,37
Mittelwerte	54,36		8,8	96,99	47,99	49,00
Stabw	12,14		4,2	27,56	13,91	14,98
		Männeranteil				
		45,45%				

Tabelle 2: Tabellarische Darstellung der eingeschlossenen Anosmiker, inklusive Alter, Geschlecht, SDI-Werte sowie OB-Volumina in mm<sup>3</sup>.

### 7.3.2 Übersicht über die eingeschlossenen Hyposmiker

Pat.nr.	Alter	Geschlecht	SDI	Gesamtvolumen	Volumen links	Volumen rechts
23	32	m	30	167,13	86,95	80,18
24	44	m	17	146,36	71,73	74,63
25	39	m	18	112,21	48,75	63,47
26	43	m	18	155,18	76,17	79,01
27	52	m	19	154,64	84,45	70,18
28	21	w	19	91,40	45,97	45,44
29	41	w	21	96,37	46,94	49,43
30	48	w	21	109,76	47,56	62,20
31	30	w	21	55,30	29,13	26,17
32	44	m	21	128,71	64,74	63,97
33	55	w	21	57,96	32,70	25,26
34	18	m	21	126,59	57,83	68,76
35	47	m	22	135,03	69,33	65,70
36	37	w	22	117,41	62,26	55,15
37	54	w	23	134,03	62,61	71,42
38	27	m	23	116,34	52,88	63,45
39	54	w	23	105,57	51,28	54,29
40	53	m	24	184,31	88,77	95,55
41	50	m	24	119,65	58,34	61,32
42	53	w	25	135,72	64,48	71,24
43	41	w	25	125,17	68,08	57,09
44	52	m	19	13,64	0,00	13,64
45	54	m	17	45,31	0,00	45,31
46	47	w	18	80,75	43,90	36,85
47	20	w	27	165,25	83,18	82,07
48	49	w	22	81,95	42,37	39,58
49	70	m	17	100,98	50,25	50,73
50	32	m	27	140,52	64,13	76,39
Mittelwerte	43,11		21,5	114,40	55,53	58,87
Stabw	12,11		3,2	38,70	21,63	18,54
		Männeranteil				
		53,57%				

Tabelle 3: Tabellarische Darstellung der eingeschlossenen Hyposmiker, inkl. Alter, Geschlecht, SDI-Werten sowie OB-Volumina in mm<sup>3</sup>.

### 7.3.3 Übersicht über die eingeschlossenen Normosmiker

Pat.nr.	Alter	Geschlecht	SDI	Gesamtvolumen	Volumen links	Volumen rechts
51*	52	m	30	175,47	79,66	95,82
52*	33	m	31	152,57	78,72	73,86
53	33	m	31	170,29	91,05	79,24
54	35	m	31	121,06	54,25	66,80
55*	68	m	31	110,99	56,12	54,87
56*	51	w	31	141,79	69,52	72,27
57*	58	w	31	121,25	67,32	53,93
58*	44	m	31	130,99	67,79	63,19
59*	42	w	31	97,28	46,95	50,33
60*	39	m	31	119,31	57,33	61,98
61*	50	m	32	163,61	83,35	80,26
62	41	m	33	115,75	55,85	59,90
63*	45	m	33	144,91	73,54	71,37
64	33	w	33	96,13	53,00	43,13
65*	56	w	33	103,39	52,32	51,08
66	66	m	33	153,84	66,38	87,47
67*	43	m	33	166,56	80,90	85,66
68	44	m	33	151,42	67,83	83,60
69*	51	w	34	188,27	95,43	92,83
70	33	w	34	127,99	63,64	64,35
71	60	m	34	107,88	57,46	50,42
72	41	m	34	94,28	50,52	43,76
73*	55	m	34	100,20	63,50	36,70
74*	59	w	35	131,71	67,43	64,28
75	23	m	35	108,77	54,23	54,55
76	22	m	35	119,69	58,84	60,86
77*	22	w	35	139,81	69,36	70,45
78*	44	m	35	150,93	79,72	71,21
79*	32	m	35	117,69	70,08	47,60
80	22	w	36	161,88	81,12	80,76
81	24	w	36	120,54	62,38	58,16
82	24	w	36	125,01	57,01	68,00
83*	46	w	36	128,14	56,47	71,67
84*	55	m	36	160,03	80,25	79,78
85	25	m	37	177,87	77,09	100,78
86*	55	w	37	125,74	62,93	62,81
87*	63	w	37	109,33	58,71	50,62
88	23	m	37	197,24	99,81	97,44
89	68	w	37	139,21	74,78	64,44
90*	21	m	37	141,85	65,28	76,57
91	51	w	38	89,04	46,62	42,42
92*	46	w	38	147,78	71,27	76,51
93	24	w	38	111,62	54,65	56,97
94	24	m	38	196,47	92,92	103,54

Pat.nr.	Alter	Geschlecht	SDI	Gesamtvolumen	Volumen links	Volumen rechts
95	23	m	38	159,37	67,27	92,10
96	25	w	39	159,12	76,42	82,70
97	24	w	39	124,35	59,74	64,61
98*	28	w	40	92,34	43,48	48,86
99	22	w	41	136,24	65,31	70,93
100*	48	m	32	114,99	47,25	67,73
101	23	w	34	73,51	38,89	34,62
102	27	w	38	103,17	53,00	50,17
103*	69	w	34	102,85	51,21	51,65
104	29	m	36	96,31	31,57	64,74
105	25	w	39	85,54	33,21	52,33
106	24	w	34	121,72	58,49	63,23
107	23	w	39	103,81	50,31	53,50
108*	20	w	38	158,18	76,72	81,46
109	24	m	39	80,28	34,70	45,58
110	29	m	41	95,96	49,49	46,48
111	36	m	36	95,86	45,93	49,92
112*	27	m	39	74,06	30,88	43,18
113	46	w	33	80,14	42,08	38,06
114	27	w	35	90,54	45,96	44,58
115*	58	w	34	113,43	49,33	64,09
116*	63	m	31	51,05	24,71	26,34
117*	76	w	36	93,54	46,12	47,42
118	62	m	32	165,46	69,04	96,42
119*	50	w	30	90,74	46,57	44,17
120*	50	m	38	85,26	44,36	40,90
121*	54	m	33	83,59	47,01	36,58
122	23	m	37	172,31	86,87	85,44
123*	50	w	36	62,69	29,04	33,65
124	23	m	38	144,41	70,35	74,06
125*	33	w	36	110,72	63,97	46,75
126	24	w	36	86,31	39,08	47,24
127*	22	w	40	141,10	75,21	65,89
128	23	m	35	123,36	58,85	64,51
129	27	m	35	71,62	37,19	34,43
130	69	w	34	63,44	31,46	31,97
131	62	m	35	153,19	77,50	75,69
132*	42	m	32	135,84	65,20	70,65
133	28	m	33	91,13	48,71	42,42
134	58	m	36	96,86	49,30	47,56
135*	45	w	32	120,10	63,03	57,07
136	27	w	31	93,40	47,48	45,92
137	67	m	20	140,81	77,56	63,25
138	58	m	20	95,10	43,08	52,02
139	65	m	22	86,72	35,49	51,23

Pat.nr.	Alter	Geschlecht	SDI	Gesamtvolumen	Volumen links	Volumen rechts
140*	63	w	26	99,54	61,52	38,02
141	59	m	27	115,11	56,39	58,72
142*	53	m	28	99,56	52,85	46,71
143*	51	w	29	145,23	78,76	66,47
144*	44	m	29	110,62	52,82	57,80
145*	42	w	29	117,61	58,59	59,02
146*	58	w	30	100,86	50,02	50,83
147	59	m	30	165,25	82,88	82,37
148*	67	m	30	128,97	63,51	65,46
149	68	w	25	76,98	40,58	36,39
150*	54	m	30	99,72	51,69	48,03
151*	70	m	22	76,32	40,75	35,57
152	59	m	29	100,76	49,74	51,02
153	61	m	27	98,87	46,35	52,53
154	44	m	29	104,92	54,59	50,33
155*	52	m	28	176,15	93,23	82,92
156	68	w	21	91,92	47,25	44,67
157	64	m	26	158,24	70,88	87,36
158	58	m	30	120,06	54,36	65,70
Mittelwerte	43,50		33,2	120,03	59,34	60,69
Stabw	16,08		4,4	31,51	15,86	17,20
		Männeranteil				
		55,56%				

Tabelle 4: Tabellarische Darstellung der eingeschlossenen Normosmiker inkl. Alter, Geschlecht, SDI-Werten und OB-Volumina in mm<sup>3</sup>. Die mit „\*“ markierten Personen wurden in die gematchte Gruppe der Normosmiker eingeschlossen.

## 7.4 Lebenslauf

### Persönliche Daten

Name: Maria Dürrschmidt-Keim  
 Geboren am: 10. Dezember 1988 in Rodewisch  
 Familienstand: verheiratet, keine Kinder  
 Wohnhaft in: 12621 Berlin, Ernst-Haeckel-Str. 52

### Schul Ausbildung

1999 – 2007 Goethe-Gymnasium Auerbach  
 Abschluss: Abitur mit Gesamtnote sehr gut (1,4)

### Hochschulstudium

10/2007 – 09/2009	Vorklinisches Studium an der Universität Jena
10/2009 – 07/2012	Klinisches Studium an der Universität Jena
07/2010 – 04/2012	Diverse Famulaturen in Jena, Innsbruck, Istanbul und Beirut
08/2012 – 11/2012	1. Tertial des Praktischen Jahres, Innere Medizin, Robert-Koch-Krankenhaus Apolda
12/2012 – 01/2013	2. Tertial des Praktischen Jahres, Chirurgie, Universitätsklinikum Jena
02/2013 – 03/2013	2. Tertial des Praktischen Jahres, Chirurgie, Tongji University Shanghai
04/2013 – 07/2013	3. Tertial des Praktischen Jahres, Gynäkologie und Geburtshilfe, Sophien- und Hufeland-Klinikum Weimar
11/2013	Abschluss des Studiums

### Arbeit

Seit 03/2014 Assistenzärztin für Gynäkologie und Geburtshilfe, Krankenhaus Märkisch Oderland



## 7.5 Danksagung

An erster Stelle gilt mein außerordentlicher Dank Herrn PD Dr. med. habil. Bitter, der mich angefangen bei der Bereitstellung des Themas, über die Betreuung bei der Erstellung und Auswertung der Datensätze bis zur Verfassung der Dissertationsschrift jederzeit tatkräftig und geduldig als Doktorvater begleitet und unterstützt hat. Seine fachlichen Anregungen und Ratschläge waren immer sehr hilfreich und sind zahlreich in die Arbeit mit eingeflossen.

Für die unkomplizierte Hilfe bei der Auswertung der Daten möchte ich Dr. rer. nat. Paul Schmidt danken, der etliche Stunden geduldig mit mir gerechnet und diskutiert hat.

Bei Hrn. Univ. Prof. Dr. med. Guntinas-Lichius möchte ich mich für die Möglichkeit bedanken, in seiner Klinik zu promovieren. Ebenso danke ich den Mitarbeitern der Poliklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde des Universitätsklinikums Jena, die mich wesentlich bei der Erfassung der Patientendaten unterstützt haben. Auch bei den radiologischen Mitarbeitern möchte ich mich für die Begleitung bei der Erstellung der MRT-Datensätze bedanken.

Mein besonderer Dank gilt meiner Familie und meinen Freunden. Dr. med. Nadin Fedtke stand nicht nur während unserer gemeinsamen Studienzeit, sondern auch während der Erstellung dieser Arbeit immer hilfsbereit an meiner Seite. Meine Eltern und Großeltern haben zum einen mein Studium ermöglicht und mich außerdem auf dem manchmal holprigen Weg zur Erstellung der Dissertationsschrift unerlässlich ermutigt und immer wieder motiviert. Ohne ihre liebevolle Unterstützung wäre die Fertigstellung dieser Arbeit nicht möglich gewesen. Ganz besonders danken möchte ich meinem Ehemann Christopher Keim, der nicht nur tagelang mit mir bis zur Perfektion formatiert hat, sondern auch in manchen schwierigen Momenten stets aufbauend und verständnisvoll an meiner Seite war.

## 7.6 Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich,  
dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität bekannt ist,  
ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,  
dass mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben:

PD Dr. med. habil. Thomas Bitter

Dr. rer. nat. Paul Schmidt (freiberuflicher Statistiker),

dass die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde, und  
dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und

dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Berlin, den 08.12.2017

Maria Dürrschmidt-Keim